

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de l'efficacité de l'administration pulsatile de GnRH dans la prise en charge des anovulations supra-hypophysaires : analyse rétrospective de 380 cycles

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2023 à 14h
au Pôle Formation
par **Hortense EVERAERE**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Madame le Professeur Anne BACHELOT

Madame le Docteur Virginie SIMON

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Liste des abréviations

GnRH : Gonadolibérine ou Gonadotropin-Releasing Hormone

AHF ou **FHA** : Aménorrhée Hypothalamique Fonctionnelle ou Functional Hypothalamic Amenorrhea

LH : Hormone Lutéinisante ou Luteinizing Hormone

CHH : Hypogonadismes Hypogonadotropes Congénitaux ou Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante ou Follicle Stimulating Hormone

AMH : Hormone Anti-Müllérienne ou Anti-Müllerian Hormone

TSH : Thyréostimuline

FT3 : Free Tri-iodothyronine

17-OH-Progestérone ou **17-OHP** : 17-hydroxy-Progestérone

S-DHEA ou **DHEAS** : Sulfate de Déhydroépiandrostérone ou Dehydroepiandrosterone Sulfate

PCOM : Morphologie Ovarienne Polykystique ou Polycystic Ovary Morphology

FNPO : Nombre de Follicules Par Ovaire ou Follicle Number Per Ovary

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

IMC ou **BMI** : Indice de Masse Corporelle ou Body Mass Index

AHH : Hypogonadisme Hypogonadotrope Acquis ou Acquired Hypogonadotropic Hypogonadism

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-Veineuse

SC : Sous-Cutanée

CFA ou **AFC** : Compte des Follicules Antraux ou Antral Follicle Count

IM : Intra-Musculaire

hCG : hormone Chorionique Gonadotrope humaine

Δ4 : delta-4-androstenedione

SBP : Sex Binding Protein

NA : Non Analysable ou Not Analysable

TABLE DES MATIERES

I) Introduction.....	1
II) Matériels et Méthodes	3
1. Données biologiques et échographiques.....	3
2. Population	5
Patientes AHF	6
Patientes CHH.....	6
3. Protocole d'induction d'ovulation par administration pulsatile de GnRH6	
4. Statistiques	8
III) Résultats	9
1. Population	9
2. Déroulement des cycles.....	12
3. Taux cumulés de grossesses évolutives	14
4. Facteurs associés à la survenue d'une grossesse.....	16
IV) Discussion	17
1. Profils phénotypiques	17
Hypométabolisme	17
AMH et FSH	18
Prolactine.....	19
17-OH-Progestérone	19
2. Déroulement des cycles.....	20
3. Facteurs prédictifs de grossesse.....	21
4. Efficacité des cycles d'induction de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH.....	21
V) Bibliographie.....	23

I) Introduction

Les hypogonadismes hypogonadotropes normoprolactinémiques sont des causes relativement fréquentes d'anovulation. Elles sont d'origine hypophysaire et/ou supra-hypophysaire. En dehors des hyperprolactinémies, des inductions d'ovulation par gonadotrophines ou par administration pulsatile de GnRH peuvent être proposées en cas de désir de grossesse. Le choix de l'inducteur de l'ovulation dépendra du niveau d'atteinte de l'axe gonadotrope : l'administration pulsatile de GnRH n'est envisageable que dans les atteintes supra-hypophysaires alors que les gonadotrophines injectables peuvent être utilisées à la fois dans les atteintes supra-hypophysaires et hypophysaires (1). Parmi les anovulations centrales supra-hypophysaires, on distingue classiquement les étiologies acquises (qui peuvent être fonctionnelles ou – plus rarement – organiques) et les étiologies congénitales génétiques (2).

Les aménorrhées supra-hypophysaires acquises organiques peuvent être d'origine : tumorale, iatrogène, infiltrative, infectieuse, traumatique... (3).

On oppose à ces étiologies lésionnelles, les aménorrhées hypothalamiques dites fonctionnelles. L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) est causée par la baisse de pulsatilité de la GnRH, qui entraîne une diminution de fréquence et d'amplitude des pics de LH (4)(5). Cette diminution de pulsatilité est attribuée à une restriction d'apports lipidiques et/ou à une hyperactivité physique (6)(5).

Les aménorrhées supra-hypophysaires d'étiologie congénitale ou hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (CHH) sont d'expression phénotypique variable (7). De plus en plus de gènes impliqués dans la migration des neurones au cours de la vie intra-utérine et/ou dans l'homéostasie de l'axe gonadotrope sont identifiés (7–9). Les

mécanismes génétiques incriminés dans ces syndromes sont complexes et peuvent impliquer des formes monogéniques mais surtout des formes polygéniques (9). A ce jour, près de la moitié des hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux avérés restent idiopathiques à l'issue du bilan génétique (10).

L'administration pulsatile de GnRH par pompe est un traitement efficace des anovulations centrales d'origine hypothalamique (11). Ce traitement permet un haut taux d'ovulation, et par conséquent de grossesse et de naissance par cycle (12). Dans la méta-analyse de Tranoulis et al. (12) le taux d'ovulation par cycle est estimé entre 75,64% et 85,2%. Le taux de naissance par cycle dans cette méta-analyse est estimé à environ 35%. Ces résultats sont au moins équivalents au taux de naissance par cycle spontané chez les femmes normo-ovulantes (13)(14).

De nombreuses études s'accordent donc à placer en première intention la pompe à GnRH en traitement des aménorrhées hypothalamiques pour son efficacité (15) et sa sécurité (12)(16) en comparaison à la stimulation par gonadotrophines combinées (15). Concernant les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles, l'Endocrine Society recommande l'utilisation en 1^{ère} intention de la pompe à GnRH pour prendre en charge l'anovulation chez ces patientes lorsque l'aménorrhée persiste malgré la correction du déficit énergétique (seulement dans les pays où ce traitement est disponible). Plusieurs études suggèrent également que la présence d'ovaires polykystiques échographiques chez des femmes souffrant d'AHF ne semble pas impacter négativement l'efficacité de la pompe à GnRH (17). Certains auteurs suggèrent même une supériorité de ce traitement (en comparaison aux inductions d'ovulation par gonadotrophines) dans cette situation clinique particulière (18) (15).

A notre connaissance il n'existe pas d'étude ayant comparé l'efficacité de l'administration pulsatile de GnRH en fonction des étiologies d'anovulation supra-hypophysaire ou ayant cherché à identifier des facteurs pronostiques de succès de ce traitement.

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'efficacité de la pompe à GnRH selon l'étiologie congénitale (CHH) ou fonctionnelle (AHF) de l'anovulation supra-hypophysaire. L'objectif secondaire de l'étude était de rechercher des facteurs prédictifs de grossesse dans chacune de ces deux populations.

II) Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique rétrospective. Les patientes ont été incluses de janvier 2004 à septembre 2022 dans le service de gynécologie-endocrinienne au CHU Jeanne de Flandre à Lille. L'étude étant rétrospective et non interventionnelle, l'avis du comité d'éthique n'était pas requis. Les patientes avaient donné leur consentement préalable pour l'utilisation de leurs données cliniques, biologiques et échographiques. Le comité d'examen institutionnel de l'Hôpital Universitaire de Lille a donné le 16 décembre 2019 son accord pour l'utilisation anonyme de ces données (référence DEC20150715-0002). Deux groupes ont été constitués : les patientes AHF et les patientes CHH.

1. Données biologiques et échographiques

Un bilan initial biologique et échographique était réalisé dans le service de gynécologie endocrinienne au CHU de Lille. Le bilan était réalisé après un test aux progestatifs

négatif, soit 10 jours après la prise séquentielle de dydrogestérone (10 mg par jour pendant 10 jours) pour confirmer le caractère hypo-oestrogénique de l'aménorrhée.

L'estradiol, la FSH, la LH, l'AMH, la TSH, la FT3, la prolactine, la testostérone totale, la 17-OH-progestérone, la delta-4-androstenedione et le S-DHEA étaient systématiquement dosés tels que précédemment décrit (19). Avant 2016, l'AMH sérique était mesurée par technique ELISA avec un kit de dosage immunologique deuxième génération utilisant des anticorps monoclonaux anti-AMH humaine, appelé AMH-MIS (Beckman Coulter, Immunotech Marseille, France). A partir de janvier 2016, l'AMH sérique était dosée via la méthode automatisée Access DXi Beckman Coulter (20). Le dosage de l'AMH avant 2016 a été ajusté en utilisant la formule de conversion suivante décrite par Pigny et al. (unité : pmol/L) : $AMH_{Dxi} = 0,77 \times EIA_{AMH/MIS} + 0,12$ (21).

L'échographie pelvienne consistait en un compte des follicules antraux de 2 à 9 mm par méthode de comptage folliculaire en 2D en temps réel (22), associé à une mesure des surfaces ovariennes (de 2002 à 2008 : échographe Logic 400 General Electric Milwaukee, fréquence de sonde 5-7 MHz ; puis dès 2008 : échographe General Electric Voluson E8, fréquence de sonde 5-13 MHz). Une morphologie ovarienne polykystique (PCOM) était retenue en cas d'hypertrophie d'au moins un ovaire (volume $\geq 10 \text{ cm}^3$ (23) et/ou surface $\geq 5,5 \text{ cm}^2$ (24)) et/ou en cas de nombre de follicules par ovaire (FNPO) supérieur à 12 de 2004 à 2007 (25), puis en cas de FNPO supérieur à 19 dès 2008 (26). Le seuil utilisé de 19 follicules est cohérent avec le seuil de 20 follicules retenu dans la dernière version des recommandations internationales sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique du SOPK publiées en 2018 (27).

Les patientes étaient pesées et mesurées afin de calculer l'indice de masse corporel (IMC). Les habitudes de vie telles que l'activité sportive et l'alimentation étaient

recueillies en utilisant des questionnaires standardisés, comme précédemment décrit (19,28–30).

2. Population

Toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'infertilité complet et présentaient un diagnostic d'aménorrhée centrale supra-hypophysaire suivi d'une prise en charge par pompe à GnRH.

Les critères d'exclusion étaient la présence : d'une altération tubaire à l'hystérosalpingographie et/ou d'une endométriose pelvienne profonde connue et/ou d'une hyperprolactinémie et/ou d'anomalies spermatiques chez le conjoint et/ou une résistance complète à la GnRH attendue telle qu'une mutation sévère invalidant les fonctions du récepteur de la GnRH (31)(7), ou une mutation du gène de la β -FSH (32). En revanche les patientes atteintes de mutations partiellement inactivatrices du récepteur de la GnRH ont été incluses, l'efficacité de la pompe à GnRH ayant déjà étant démontrée dans cette population (33)(34). Les aménorrhées centrales acquises d'origine tumorale (AHH) n'ont pas été incluses dans les analyses en raison de l'impossibilité de déterminer précisément le niveau d'atteinte de l'axe gonadotrope. En outre, l'utilisation de la pompe à GnRH dans cette situation ne concernait que 3 patientes dans notre population (une patiente opérée puis sous radiothérapie de l'encéphale dans l'enfance pour un astrocytome pilocytique bulbo-protubérantielle, une chirurgie trans-sphénoïdale pour macroprolactinome, une radiothérapie de l'encéphale pour astrocytome pilocytique).

Patientes AHF

Le diagnostic d'AHF était retenu en présence d'une aménorrhée secondaire de minimum 6 mois, en contexte d'hyperactivité physique, restriction alimentaire ou perte de poids, associée à une LH <2 UI/L, un estradiol bas et une FSH normale ou abaissée (19)(30). Les diagnostics différentiels étaient éliminés : par une IRM hypophysaire normale, une prolactinémie et TSH normales (28)(35). Une prise en charge psychonutritionnelle centrée sur les troubles du comportement alimentaire était systématiquement proposée aux patientes. L'indication de la pompe à GnRH était validée en cas de persistance d'une aménorrhée malgré la correction (au moins partielle) du déficit énergétique et en l'absence de carences.

Patientes CHH

Le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital était retenu devant une aménorrhée primaire associée à un impubérisme total ou partiel associé à une LH <2 UI/L, un estradiol bas, une FSH basse (7)(36). Des analyses génétiques étaient menées à la recherche de mutations au sein des gènes identifiés comme étant impliqués dans les CHH (9). Une évaluation clinique et hormonale des axes corticotropes, thyroïdiques, somatotropes et lactotropes ainsi qu'une IRM centrée sur la région sellaire avec analyse des bulbes olfactifs étaient systématiquement réalisées.

3. Protocole d'induction d'ovulation par administration pulsatile de GnRH

Une supplémentation par association oestro-progestative séquentielle (Climaston 2/10mg ®, estradiol 2mg/dydrogestérone 10mg, Vitris Médical) était dispensée pendant minimum un mois avant le 1^{er} cycle de traitement afin d'améliorer la trophicité utérine (37). La pompe à GnRH était posée en intra-veineux (Zyklomat Ferring, SAS,

Gentilly, France) de 2004 à 2010, puis en sous-cutané dès 2010 (Lutrepulse Ferring, SAS, Gentilly, France) par une infirmière du service tel que décrit précédemment (37). La dose de GnRH par pulse (toutes les 90 minutes) était déterminée par le médecin prescripteur en tenant compte de la voie d'administration (IV ou SC), de l'IMC, de l'AMH et/ou du CFA.

L'objectif du traitement était l'obtention d'une ovulation monofolliculaire.

Un premier monitoring échographique et hormonal était réalisé à J7 : en présence d'un follicule > 11 mm et/ou d'une œstradiolémie supérieure à 80 pg/mL, la dose n'était pas modifiée et un contrôle était réalisé 3 à 4 jours plus tard. En l'absence d'élévation de l'œstradiol et de croissance folliculaire, la dose était majorée de 50%. Dès qu'un follicule dominant mesurait 15 mm, la date de l'ovulation était extrapolée en tenant compte du fait que le diamètre moyen du follicule augmente de 2 mm/jour et que l'ovulation spontanée surviendrait lorsque le diamètre folliculaire dépasse 20 mm.

La pompe était laissée en place jusqu'à 5 jours après la date de l'ovulation supposée. Une progestéronémie était réalisée au 5^{ème} jour. Une ovulation satisfaisante était retenue si la progestéronémie était ≥ 3 ng/mL (38). La pompe à GnRH était alors retirée (J0), un soutien de phase lutéale était systématiquement instauré en relais, par hCG urinaire en IM : 1500 UI à J0, J3 et J6, puis à partir de septembre 2017, hCG recombinante en SC (choriogoanodotrope alpha/OVITRELLE 250 µg, Merck Serono, Lyon, France) : 83 µg (eq 2667 Unités internationales d'hCG) à J0, J3 et J6.

Un test de grossesse par hCG plasmatique était réalisé environ 20 jours après la date présumée de l'ovulation.

Le diagnostic de grossesse clinique évolutive était posé en présence d'au moins un sac gestationnel contenant au moins un embryon avec activité cardiaque lors de l'échographie réalisée à la fin du 1^{er} trimestre de grossesse.

En l'absence de grossesse, un nouveau cycle d'induction d'ovulation était proposé. La pompe était alors posée entre le 2^{ème} jour et le 4^{ème} jour des menstruations, la dose était identique ou modifiée en tenant compte du déroulement du cycle précédent.

4. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.1 ou supérieure) et conduite à l'Unité Statistique, Évaluation Économique, Data-management (SEED) du CHU de Lille sous la responsabilité de Elodie Drumez. Tous les tests statistiques ont été bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ème} et 75^{ème} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

Des comparaisons bivariées ont été réalisées entre les deux groupes diagnostics (AHF vs CHH) par des tests de Student ou des tests de Wilcoxon sur les rangs en fonction de la distribution pour les variables continues et par des tests du Chi2 (si les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5) ou des tests exacts de Fisher dans le cas contraire.

La recherche de facteurs de réussite de grossesse évolutive, dans les deux sous-groupes de diagnostic, a été réalisée par un modèle linéaire généralisé mixte avec le rang du cycle comme effet aléatoire. Les odds-ratio et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés à partir du modèle linéaire généralisé (distribution binomiale).

Une courbe d'incidence cumulée a été réalisée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice pour estimer le taux de réussite de grossesse évolutive à chaque cycle initié avec l'évènement d'arrêt de réalisation des cycles mis en risque compétitif.

III) Résultats

1. Population

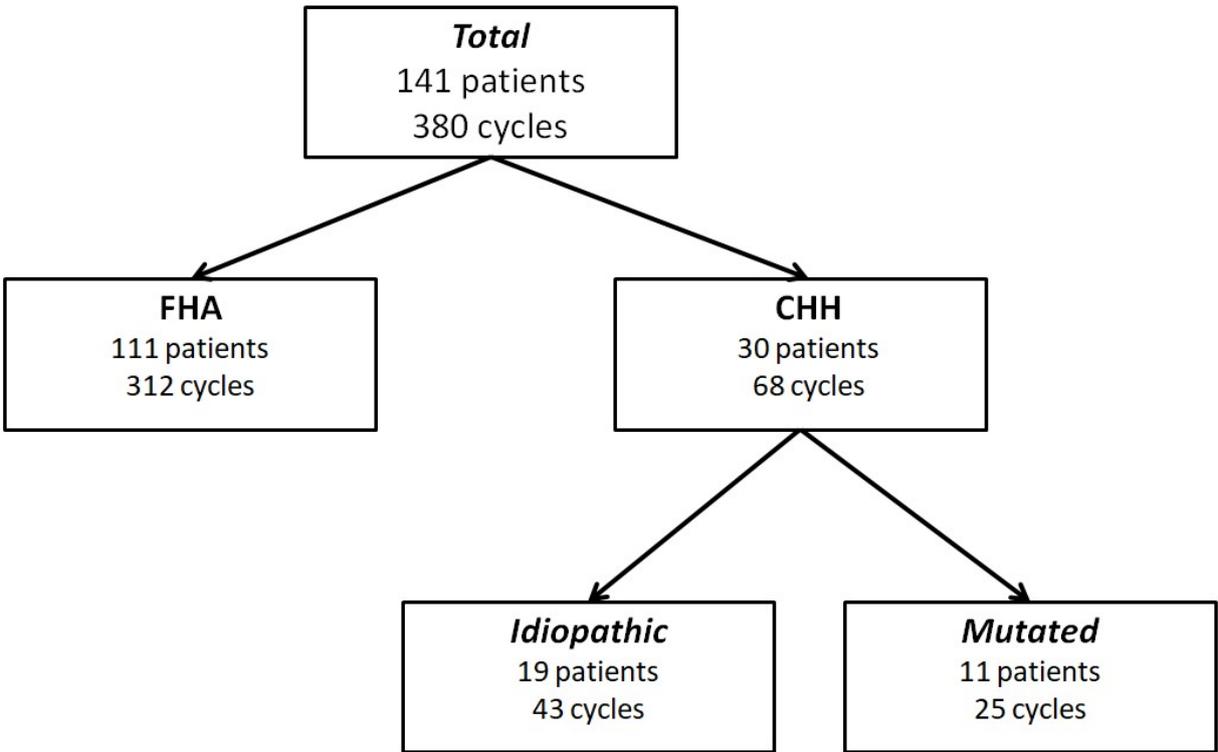


FIGURE 1 : Flowchart

	FHA	Idiopathic CHH	Mutated CHH
Initiated cycles (n)	312	43	25
Cancellations ; n (%)	78/312 (25.0%)	11/43 (25.6%)	7/25 (28.0%)
Ovulatory cycles ; n (%)*	227/312 (72.8%)	28/43 (65.1%)	18/25 (72.0%)
Ongoing pregnancies/initiated cycles ; n (%)	67/312 (21.5%)	9/43 (20.9%)	6/25 (24.0%)

**Number of cycles without ovulation (progesteronemia < 3 ng/mL) despite adequate follicular recruitment during monitoring : FHA : n = 7 ; idiopathic CHH : n = 4 ; mutated CHH : n = 0)*

TABLE 1 : Cycles outcomes

Les données de 141 patientes soit 380 cycles de traitement par administration pulsatile de GnRH ont été analysées (FIGURE 1 ; TABLE 1). Les différentes étiologies de CHH sont résumées dans la (FIGURE 2). Le groupe CHH était composé de 5 patientes avec un syndrome de Kallmann-de Morsier, 1 patiente avec mutation du gène de la GnRH, 5 patientes avec mutation partielle du récepteur de la GnRH et 19 patientes en HH congénital idiopathique (12 hypogonadismes complets et 7 partiels).

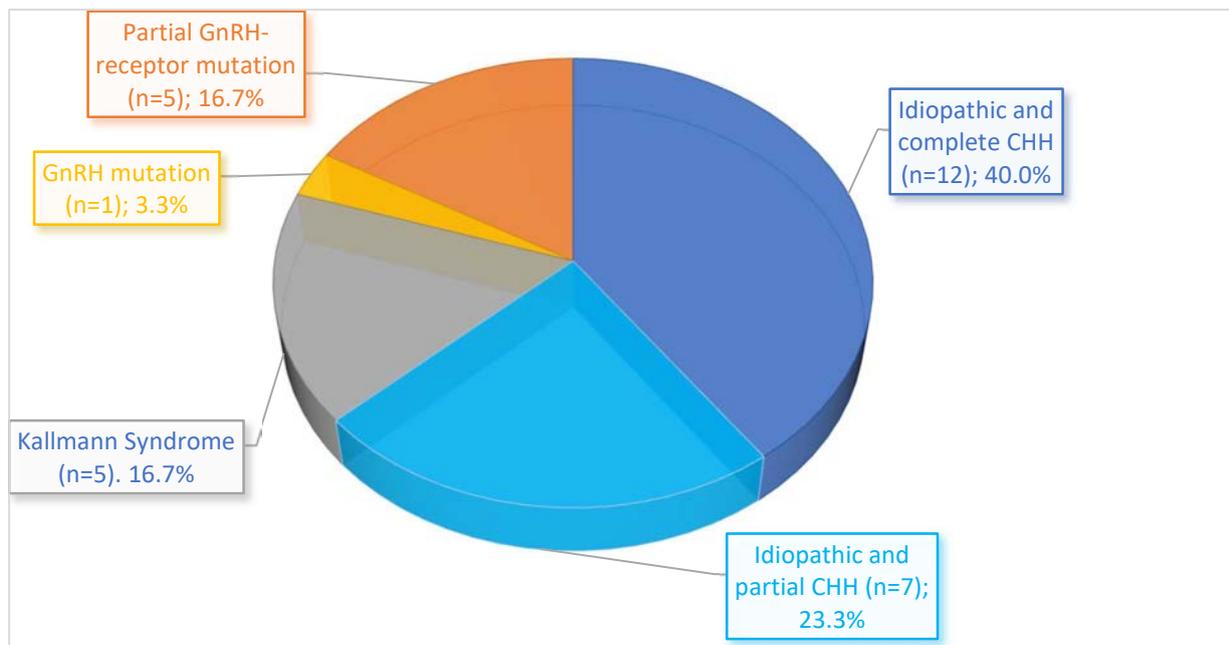


FIGURE 2 : Genetic etiologies in CHH (n=30)

Les patientes en hypogonadisme hypogonadotrope acquis non fonctionnel (AHH) ont été exclues des analyses ; 4 cycles avaient été initiés et tous ont été annulés.

Les caractéristiques des patientes des deux groupes sont résumées dans la (TABLE 2).

	FHA (n = 111)	CHH (n = 30)	p
Age (y)	29.98 (\pm 3.28)	29.57 (\pm 3.99)	0.603
BMI* (kg.m²)	18.5 (17.5 - 19.5)	22.55 (21.00 - 25.75)	< 0.001
AMH* (pmol/L)	25.20 (15.95 - 44.95)	14.90 (8.30 - 29.28)	0.005
Low AMH	9 (10.34%)	9 (34.62%)	0.006
High AMH	41 (47.13%)	7 (25.93%)	0.084
Estradiol* (pg/mL)	18.00 (14.00 - 24.5)	14.00 (12.00 - 14.00)	< 0.001
FSH* (IU/L)	4.80 (3.90 - 5.70)	2.55 (0.6 - 4.92)	< 0.001
LH* (IU/L)	1.70 (0.80 - 2.50)	1.05 (0.42 - 2.08)	0.052
17-OHP* (ng/mL)	0.29 (0.24 - 0.39)	0.39 (0.29 - 0.55)	0.036
Δ4* (ng/mL)	0.97 (0.69 - 1.32)	0.83 (0.72 - 1.16)	0.320
DHEAS* (μmol/L)	3.35 (2.65 - 4.73)	3.5 (2.85 - 4.67)	0.602
Testo* (ng/mL)	0.20 (0.15 - 0.26)	0.18 (0.11 - 0.25)	0.386
SBP* (nmol/L)	61.85 (50.60 - 77.33)	48.45 (31.67 - 58.5)	0.033
Prolactin* (ng/mL)	6.00 (5.00 - 8.00)	5.00 (4.00-6.00)	0.006
TSH* (μmol/L)	1.57 (1.29 - 2.42)	1.54 (1.24 - 2.07)	0.967
FT3* (pmol/L)	4.20 (3.80 - 4.70)	5.10 (4.50 - 5.70)	0.003
PCOM	45 (48.39%)	5 (19.23%)	0.015

* median (Q1-Q3) ; ** mean (\pm sd) ; Low AMH : AMH < 10 pmol/L ; High AMH : AMH > 30 pmol/L ; 17-OHP : 17-hydroxyprogesterone ; Δ 4 : Delta-4-androstenedione; DHEAS : dehydroepiandrosterone sulfate ; Testo : testosterone ; SBP : Sex Binding Protein ; FT3 : Free tri-iodothyronine ; PCOM : Polycystic Ovary Morphology

TABLE 2 : Population characteristics

2. Déroulement des cycles

Le déroulement des cycles initiés a été comparé entre le groupe AHF et le groupe CHH (TABLE 3).

	FHA (n=312)	CHH (n=68)	p
Mean number of cycles/per patient**	2.42 (±1.49)	2.10 (±1.35)	0.122
Baseline dose**^μ	8.64 (±4.66)	9.85 (±5.27)	0.044
IV	5.4 (±1.78)	12.08 (±5.41)	NA
SC	9.67 (±4.81)	9.36 (±5.15)	NA
Average daily dose**^μ	9.13 (±4.68)	11.15 (±6.24)	0.004
IV	5.88 (±1.99)	14.97 (±4.83)	NA
SC	10.16 (±4.81)	10.33 (±6.23)	NA
Ultrasound checks**	2.40 (±1.30)	3.04 (±1.41)	<0.001
Duration under pump** (day)	18.16 (±7.66)	23.59 (±8.02)	<0.001
Monofollicular ovulation	190 (60.90%)	44 (64.71%)	0.727
Bifollicular ovulation	44 (14.10%)	6 (8.82%)	NA
Cancellation	78 (25.00%)	18 (26.47%)	0.800
% of cycles with Progesterone ≥ 3 ng/mL after adequate follicular recruitment	227/234 (97%)	46/50 (92%)	0.108

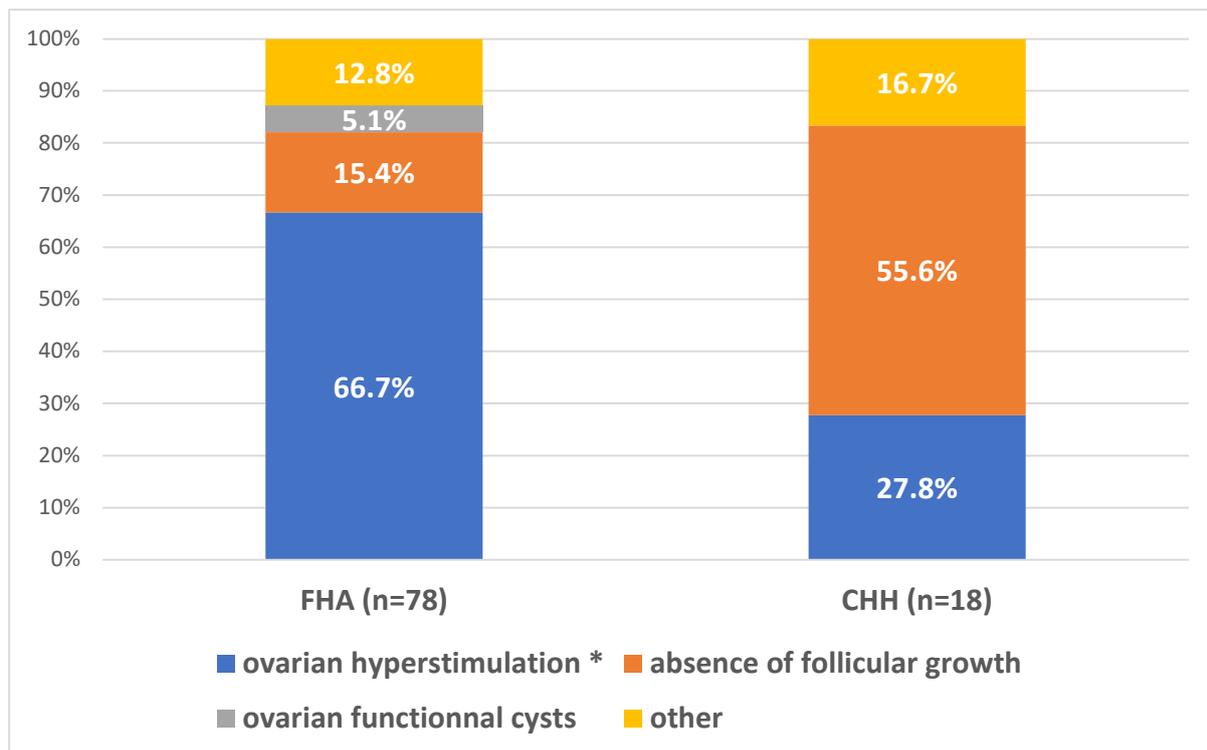
** mean (±sd) ; ^μ : μg/pulse; NA : Not analysable; IV : Intravenous; SC : Subcutaneous

TABLE 3 : Cycles comparison

La dose de base, la dose moyenne journalière de gonadoréline, ainsi que la durée du traitement et le nombre de contrôles échographiques étaient supérieurs chez les patientes CHH en comparaison aux patientes AHF (TABLE 3).

Les cycles ont mené à autant d'ovulations monofolliculaires dans les deux groupes : 60,90% chez les AHF et 64,71% chez les CHH.

On retrouvait dans les deux groupes des taux similaires d'annulations de cycles (TABLE 3), dont les étiologies principales sont détaillées (FIGURE 3). Une hyperstimulation était définie par la présence d'au moins 3 follicules matures. Sous la dénomination « autres » étaient principalement regroupés les dysfonctionnements techniques de l'administration du traitement ou les difficultés organisationnelles des couples.



* % of ovarian hyperstimulation/cancellation : FHA : 66.7% (52/78) versus CHH : 27.8% (5/18) ; $p=0.003$.

FIGURE 3 : Reasons for cancelling cycles

3. Taux cumulés de grossesses évolutives

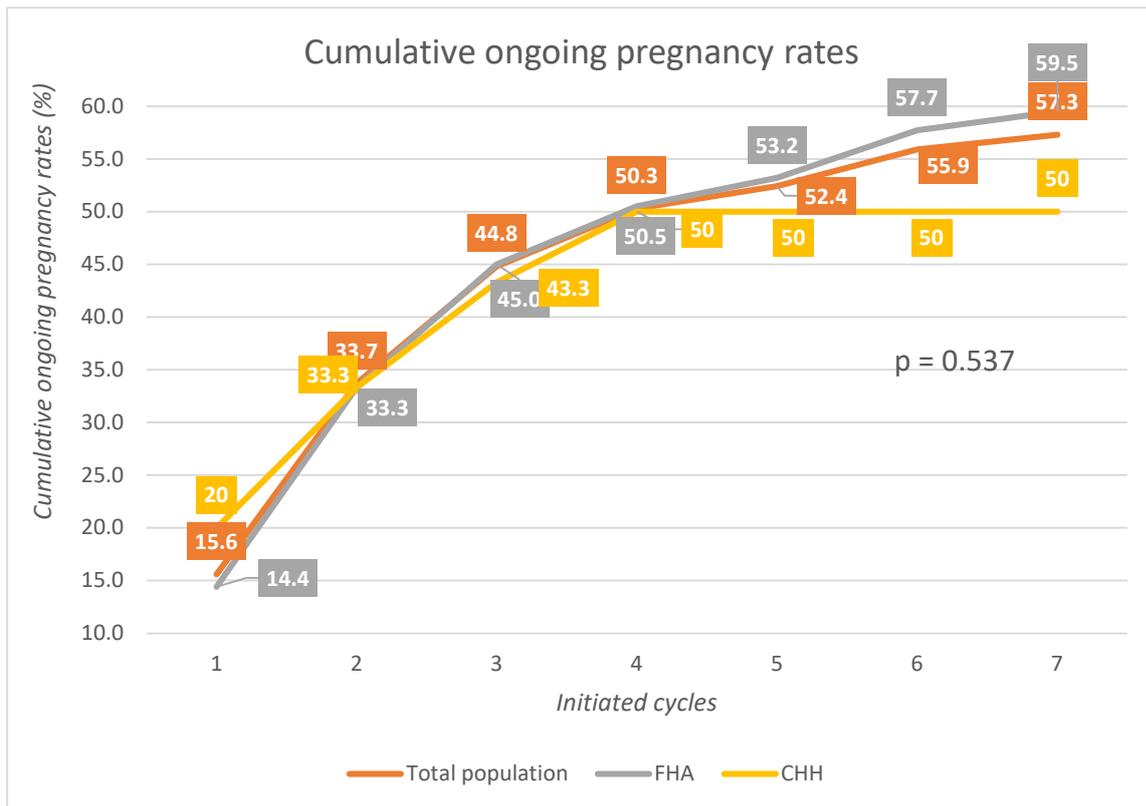


FIGURE 4 : Cumulative ongoing pregnancy rates per initiated cycle

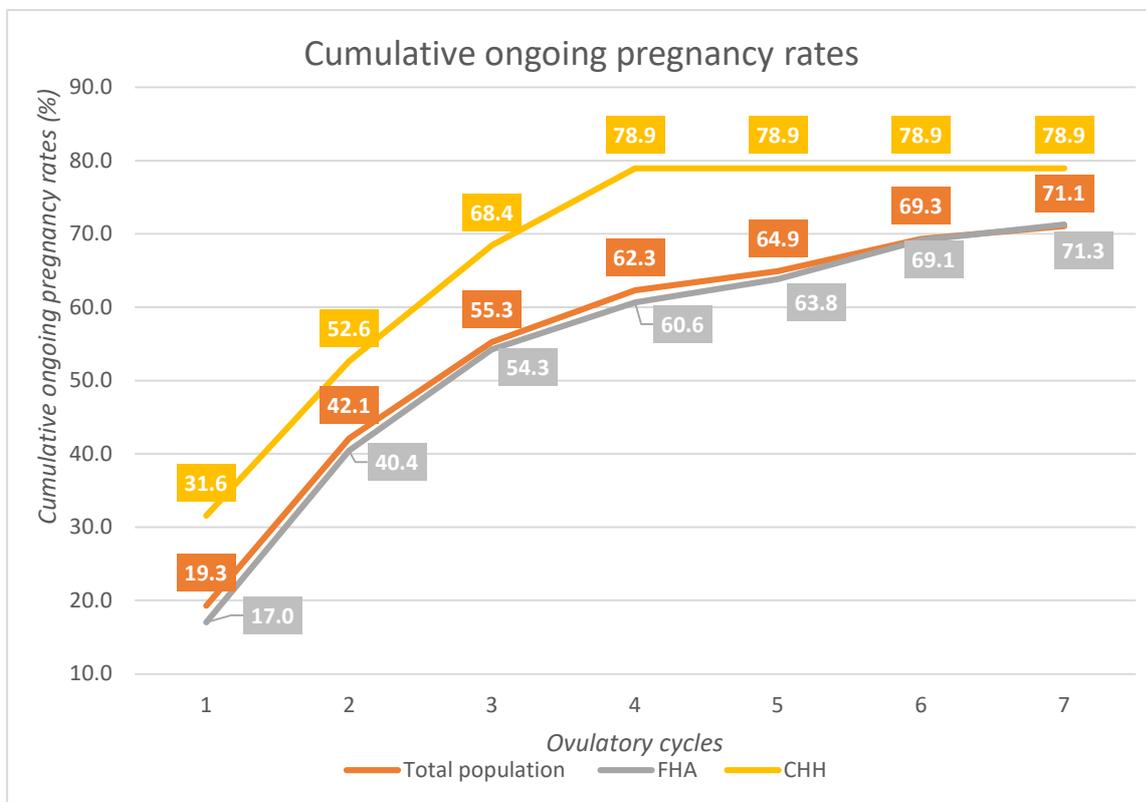


FIGURE 5 : Cumulative ongoing pregnancy rates per ovulatory cycle

Les taux cumulés de grossesses évolutives dans la population globale des patientes sous pompe à GnRH ont été représentés par la (FIGURE 4). Ces résultats sont présentés par cycles initiés de traitement. On atteint 50,3% de grossesses à l'issue de 4 cycles. Le taux cumulé final de grossesses dans la population globale est de 57,3%.

Les analyses en sous-groupes n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant les taux cumulés de grossesses cliniques évolutives à la fin du premier trimestre par cycles initiés selon l'étiologie fonctionnelle ou congénitale de l'hypogonadisme hypogonadotrope ($p = 0,537$).

Les taux cumulés de grossesses évolutives par cycle ovulatoire dans la population totale de l'étude et en sous-groupe ont été présentés dans la (FIGURE 5).

Dans notre étude 16 fausses couches spontanées précoces sont survenues : 13 chez les AHF soit 15,8% de fausses couches, et 3 chez les CHH soit 16,7%. Compte-tenu des effectifs, il n'a pas été réalisé de test statistique pour comparer ces taux. Ces données sont cohérentes avec le taux de fausses couches estimé en population générale (39).

4. Facteurs associés à la survenue d'une grossesse

Les facteurs pouvant influencer sur les chances de survenue d'une grossesse évolutive ont été analysés indépendamment dans chacun des 2 groupes étudiés.

	<i>FHA</i> (111 patients and 312 initiated cycles)			<i>CHH</i> (30 patients and 68 initiated cycles)		
	OR	IC95	p	OR	IC95	p
Age (y)	0.96	[0.86 ; 1.07]	0.487	0.97	[0.84 ; 1.13]	0.719
BMI (kg/m²)	0.95	[0.74 ; 1.23]	0.704	0.83	[0.63 ; 1.09]	0.182
AMH (pmol/L)	1.00	[0.99 ; 1.01]	0.892	1.00	[0.96 ; 1.04]	0.940
Low AMH	0.44	[0.13 ; 1.52]	0.193	0.32	[0.06 ; 1.70]	0.182
PCOM	1.10	[0.52 ; 2.34]	0.808	0.52	[0.06 ; 4.48]	0.553
Estradiol (pg/mL)	0.96	[0.91 ; 1.01]	0.150	1.09	[0.98 ; 1.21]	0.099
FSH (IU/L)	1.02	[0.82 ; 1.26]	0.880	1.57	[1.11 ; 2.22]	0.010
LH (IU/L)	0.89	[0.68 ; 1.17]	0.419	1.63	[0.96 ; 2.77]	0.072
Prolactin (ng/mL)	1.14	[0.97 ; 1.34]	0.105	1.12	[0.82 ; 1.52]	0.480
Cycle rank	1.32	[0.89 ; 1.96]	0.162	0.97	[0.63 ; 1.50]	0.906
Baseline dose^μ	0.92	[0.84 ; 1.00]	0.054	0.97	[0.86 ; 1.09]	0.564
Average daily dose^μ	0.94	[0.87 ; 1.02]	0.118	0.94	[0.85 ; 1.05]	0.284

Low AMH : AMH < 10 pmol/L ; μ : μg/pulse

TABLE 4 : Predictive factors of ongoing pregnancy in FHA and in CHH

Concernant les patientes CHH (TABLE 4), seul le taux de FSH basal était positivement associé aux chances de grossesse. La LH et l'œstradiol en base tendaient également à être positivement corrélés à la survenue d'une grossesse, sans atteindre le seuil de significativité.

IV) Discussion

1. Profils phénotypiques

Hypométabolisme

Dans cette étude, les deux groupes étaient comparables en âge, facteur déterminant de la fertilité (40) (TABLE 2).

En revanche, les AHF présentaient un IMC plus faible que les CHH ce qui était attendu (TABLE 2) : l'aménorrhée des AHF est liée à un déficit énergétique tandis que l'aménorrhée des CHH est congénitale, non influencée par la balance énergétique. On retrouvait également (TABLE 2) une SBP plus haute et une FT3 plus basse chez les AHF, stigmates biologiques de l'hypométabolisme dans cette population (41). Ces résultats permettent de confirmer que le profil des patientes dans notre étude est en cohérence avec la définition de ces deux pathologies, ce qui limite le risque de biais de classement.

AMH et FSH

Les patientes AHF et les patientes CHH n'ont à notre connaissance jamais été comparées directement. Dans notre étude le taux d'AMH était plus faible chez les CHH (TABLE 2). La littérature rapporte une AMH abaissée en comparaison aux témoins chez les CHH (42). Tandis que la comparaison AHF versus témoins retrouve des taux d'AMH normaux (28)(29). La différence rapportée dans notre étude entre AHF et CHH est donc cohérente avec la littérature existante.

Le compte des follicules antraux n'a pas été comparé entre les groupes car le changement d'échographe en 2008 et l'amélioration des performances de celui-ci aurait constitué un biais (26,43). Néanmoins l'AMH est un reflet fiable du FNPO et du CFA, il est donc probable que le FNPO soit plus élevé chez les AHF (26,44).

Notre étude retrouve par ailleurs une FSH plus basse chez les CHH (TABLE 2). Or, sur le plan physiologique la FSH stimule la sécrétion d'AMH par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux (45). La carence en FSH étant prépondérante chez les CHH, il semble cohérent que l'AMH soit plus basse.

La FSH étant abaissée, l'œstradiol est également diminué chez les CHH (TABLE 2). De même, on note une tendance à un taux de LH plus faible chez les CHH (TABLE 2). Devant ces gonadotrophines effondrées, nous avons émis l'hypothèse que ce profil hormonal reflétait un hypogonadisme hypogonadotrope de profondeur plus marquée chez les CHH que chez les AHF.

Prolactine

La prolactinémie était plus basse chez les CHH que chez les AHF dans notre étude (TABLE 2). Cette baisse de la prolactine a été décrite chez les AHF sans que le mécanisme physiopathologique ne soit clairement identifié (41). En revanche, cela a été peu étudié chez les CHH. Sur le plan physiopathologique : la sécrétion de prolactine est stimulée par l'œstradiol, principalement par activation de l'expression du gène de la prolactine (46)(47). L'hypo-oestrogénie plus profonde chez les patientes CHH pourrait donc expliquer leurs taux de prolactine bas.

17-OH-Progestérone

Dans notre étude la 17-OH-Progestérone était plus basse chez les patientes AHF que chez les patientes CHH (TABLE 2). La 17-OH-Progestérone est d'origine surrénalienne et ovarienne. La LH stimule la stéroïdogénèse thécale. Le cholestérol en est le premier précurseur. La progestérone est convertie en 17-OH-Progestérone via la 17- α hydroxylase. Cette enzyme est sous l'influence activatrice de l'insuline et de l'IGF-1 et sous l'action inhibitrice de l'œstradiol et des androgènes (48). La connaissance de cette physiopathologie permet de comprendre les taux relativement bas de 17-OH-Progestérone dans notre population globale dont les taux de LH sont

bas (TABLE 2). Le fait que la 17-OH-Progestérone soit davantage effondrée chez les AHF pourrait être lié à l'hypo-insulinisme rapporté chez ces patientes (49).

2. Déroulement des cycles

Les patientes réalisaient un nombre comparable de cycles quel que soit leur diagnostic (TABLE 3).

Une ovulation monofolliculaire était obtenue dans la même proportion dans les deux groupes et les taux d'ovulations effectives (progestérone $\geq 3\text{ng/mL}$) étaient également comparables (TABLE 3).

Les motifs d'annulation de cycles n'ont pas tous été analysés statistiquement par manque d'effectif, néanmoins il est intéressant de constater que le principal motif d'annulation chez les AHF est l'hyperstimulation (FIGURE 3). Cette tendance aux réponses multifolliculaires a été décrite dans les mêmes proportions par Dumont et al. chez les AHF (18). La fréquence des annulations – et notamment le nombre de cycles avec au moins 3 follicules dominants recrutés (en particulier dans le groupe AHF) - justifie l'importance d'un monitoring échographique et hormonal régulier (17), contrairement à ce qui avait été préconisé par certains auteurs dans de plus anciennes séries (50). En excluant les cycles annulés on retrouvait un taux d'ovulation similaire à ceux décrits dans la littérature (12,51,52).

Les patientes CHH nécessitaient des doses de gonadoréline un peu plus élevées et le traitement était également plus long (TABLE 3). Ces derniers résultats pourraient s'expliquer par un déficit gonadotrope plus sévère chez les CHH en comparaison aux AHF, ce qui est cohérent avec les caractéristiques de notre population.

3. Facteurs prédictifs de grossesse

La suite des analyses a étudié les facteurs prédictifs de grossesse dans chaque groupe.

Chez les CHH, une FSH plus élevée était prédictive de grossesse après administration pulsatile de GnRH (TABLE 4). On peut supposer que plus le taux de FSH est dosable, plus les cellules gonadotropes seraient « sensibles » à la GnRH de synthèse. La sensibilisation à la GnRH des cellules gonadotropes est médiée par l'œstradiol qui augmente l'expression du récepteur de la GnRH par ces même cellules (53,54). Dans notre étude le taux d'œstradiol chez les CHH tendait à être associé à la survenue d'une grossesse évolutive sans que cela n'atteigne le seuil de significativité (TABLE 4). Le dosage de FSH, hormone stimulatrice de la production d'estradiol, pourrait être un marqueur de cette boucle de rétrocontrôle positif « oestradiol-GnRH » (55). De plus, une FSH plus élevée pourrait témoigner d'une expression plus importante des récepteurs à GnRH dans les cellules gonadotropes. Le concept de profondeur de l'hypogonadisme hypogonadotrope, avec la faible expression de récepteurs à la GnRH dans les cellules gonadotropes, pourrait ainsi expliquer une meilleure réponse à l'administration pulsatile de GnRH lorsque la FSH est plus élevée.

4. Efficacité des cycles d'induction de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH

Cette étude retrouve un excellent taux cumulé de grossesses évolutives à 57,3% sous traitement par pompe à GnRH au-delà de 6 cycles initiés, quel que soit le diagnostic incriminé (FIGURE 4). L'analyse par cycles ovulatoires de ces taux cumulés de grossesses évolutives sont similaires à ceux présents dans la littérature (56). Ces résultats confirment qu'en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope d'origine supra-

hypophysaire, la pompe à GnRH est un traitement de première ligne (18). D'après l'allure de la courbe (FIGURE 4), l'initiation d'au moins quatre cycles de traitement semble être favorable sur le plan du bénéfice médico-économique, compte-tenu notamment du coût très élevé de la GnRH de synthèse.

Les limites de notre étude sont liées à son caractère rétrospectif et monocentrique. Le groupe CHH était de faible effectif, néanmoins notre étude apporte des données exhaustives au regard de la rareté de ce diagnostic dans la population des femmes anovulantes.

Les forces de notre étude étaient le caractère reproductible de nos bilans diagnostiques et de notre protocole de traitement, ainsi que la durée importante d'inclusion des patientes et le nombre relativement élevé de patientes et de cycles analysés (en comparaison aux données de la littérature actuellement disponibles) (12,16). Un autre point fort de cette étude est la mise en place d'outils statistiques sophistiqués qui permettent de limiter considérablement les biais inhérents à la répétition des cycles chez une même patiente. Enfin, notre étude a été réalisée sur les cycles initiés et non les cycles ovulatoires, ce qui était cliniquement pertinent afin de refléter le rapport coût-efficacité du traitement. Le critère de jugement principal de grossesse évolutive était également cliniquement pertinent, permettant d'intégrer l'impact des pathologies gravidiques du 1^{er} trimestre, et en particulier les fausses couches précoces.

Pour conclure, le déficit gonadotrope plus marqué chez les CHH semble avoir pour conséquence des doses de GnRH/pulse et des durées de traitements par administration pulsatile de GnRH plus importantes. En revanche, ces différences de

profils ne semblent pas impacter négativement sur les taux de grossesses évolutives. La pompe à GnRH est un traitement de choix pour l'induction de l'ovulation dans la prise en charge de l'infertilité chez les patientes en hypogonadisme hypogonadotrope avec atteinte supra-hypophysaire congénitale ou fonctionnelle. La réalisation d'études prospectives contrôlées serait nécessaire afin de confirmer le nombre de cycles optimal à initier.

V) Bibliographie

1. Mason P, Adams J, Morris DV, Tucker M, Price J, Voulgaris Z, et al. Induction of ovulation with pulsatile luteinising hormone releasing hormone. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 21 janv 1984;288(6412):181-5.
2. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2015;100(3):812-24.
3. Silveira LFG, Latronico AC. Approach to the Patient With Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2013;98(5):1781-8.
4. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest*. nov 2014;37(11):1049-56.
5. Couzinet B, Young J, Brailly S, Le Bouc Y, Chanson P, Schaison G. Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(2):229-35.
6. Pape J, Herbison AE, Leeners B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhoea: if, when and why. *Hum Reprod Update*. 4 janv 2021;27(1):130-53.
7. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev*. 1 avr 2019;40(2):669-710.
8. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, André V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update*. 1 avr 2016;22(3):358-81.
9. Maione L, Dwyer AA, Francou B, Guiochon-Mantel A, Binart N, Bouligand J, et al. Genetics in endocrinology : Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol*. 1 mars 2018;178(3):R55-80.
10. Bianco SDC, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. oct 2009;5(10):569-76.
11. Morris DV, Abdulwahid NA, Armar A, Jacobs HS. The response of patients with organic hypothalamic-pituitary disease to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. *Fertil Steril*. janv 1987;47(1):54-9.
12. Tranoulis A, Laios A, Pampanos A, Yannoukakos D, Loutradis D, Michala L. Efficacy and safety of pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy among patients with idiopathic and functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Fertil Steril*. avr 2018;109(4):708-719.e8.

13. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril.* mars 1996;65(3):503-9.
14. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod.* sept 2003;18(9):1959-66.
15. Dubourdieu S, Fréour T, Dessolle L, Barrière P. Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH+LH) treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 mai 2013;168(1):45-8.
16. Quaas P, Quaas AM, Fischer M, De Geyter C. Use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) results in monofollicular ovulation and high cumulative live birth rates: a 25-year cohort. *J Assist Reprod Genet.* déc 2022;39(12):2729-36.
17. Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Catteau-Jonard S, Robin G. Does polycystic ovarian morphology influence the response to treatment with pulsatile GnRH in functional hypothalamic amenorrhea? *Reprod Biol Endocrinol.* 29 avr 2016;14(1):24.
18. Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Catteau-Jonard S, Robin G. Comparison between pulsatile GnRH therapy and gonadotropins for ovulation induction in women with both functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian morphology. *Gynecol Endocrinol.* déc 2016;32(12):999-1004.
19. Robin G, Gallo C, Catteau-Jonard S, Lefebvre-Maunoury C, Pigny P, Duhamel A, et al. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2012;97(11):4236-43.
20. Peigné M, Robin G, Catteau-Jonard S, Giacobini P, Dewailly D, Pigny P. [How to deal with the different serum AMH kits in France in 2017?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* oct 2017;45(10):558-65.
21. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Catteau-Jonard S, Duhamel A, et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* avr 2016;105(4):1063-1069.e3.
22. Coelho Neto MA, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, da Silva Costa F, et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2018;51(1):10-20.
23. Balen AH, Laven JSE, Tan S, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 1 nov 2003;9(6):505-14.
24. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod.* oct 2005;20(10):2893-8.
25. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* janv 2004;19(1):41-7.
26. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 1 nov 2011;26(11):3123-9.
27. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1 sept 2018;33(9):1602-18.
28. Jonard S, Pigny P, Jacquesson L, Demerle-Roux C, Robert Y, Dewailly D. The ovarian markers of the FSH insufficiency in functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod.* 1 janv 2005;20(1):101-7.
29. Makolle S, Catteau-Jonard S, Robin G, Dewailly D. Revisiting the serum level of anti-

- Müllerian hormone in patients with functional hypothalamic anovulation. *Hum Reprod.* 1 avr 2021;36(4):1043-51.
30. Makolle S, Catteau-Jonard S, Robin G, Dewailly D. Serum LH levels are associated to serum insulin and Anti-Müllerian Hormone levels in women with both Functional Hypothalamic Amenorrhea and Polycystic Ovarian Morphology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 13 mars 2023;
 31. Caron P, Chauvin S, Christin-Maitre S, Bennet A, Lahlou N, Counis R, et al. Resistance of hypogonadic patients with mutated GnRH receptor genes to pulsatile GnRH administration. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 1999;84(3):990-6.
 32. Rivero-Müller A, Huhtaniemi I. Genetic variants of gonadotrophins and their receptors: Impact on the diagnosis and management of the infertile patient. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* janv 2022;36(1):101596.
 33. Dewailly D, Boucher A, Decanter C, Lagarde JP, Counis R, Kottler ML. Spontaneous pregnancy in a patient who was homozygous for the Q106R mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor gene. *Fertil Steril.* 1 juin 2002;77(6):1288-91.
 34. Hietamäki J, Hero M, Holopainen E, Käsäkoski J, Vaaralahti K, Iivonen AP, et al. GnRH receptor gene mutations in adolescents and young adults presenting with signs of partial gonadotropin deficiency. *PLOS ONE.* 28 nov 2017;12(11):e0188750.
 35. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2017;102(5):1413-39.
 36. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* sept 2015;11(9):547-64.
 37. Gronier H, Peigné M, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Robin G. Ovulation induction by pulsatile GnRH therapy in 2014: literature review and synthesis of current practice. *Gynecol Obstet Fertil.* oct 2014;42(10):732-40.
 38. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* juin 2021;115(6):1416-23.
 39. Robinson GE. Pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 janv 2014;28(1):169-78.
 40. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med.* 18 févr 1982;306(7):404-6.
 41. Berga SL, Mortola JF, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P, et al. Neuroendocrine Aberrations in Women With Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 1989;68(2):301-8.
 42. Bry-Gauillard H, Larrat-Ledoux F, Levailant JM, Massin N, Maione L, Beau I, et al. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2017;102(4):1102-11.
 43. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):334-52.
 44. Robin G, Deknuydt M, Barbotin AL, Pigny P, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone as a driving force of polycystic ovary syndrome, independently from insulin resistance. *Reprod Biomed Online.* 1 mai 2021;42(5):1023-31.
 45. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions

- between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update*. nov 2016;22(6):709-24.
46. Fink G. Oestrogen and progesterone interactions in the control of gonadotrophin and prolactin secretion. *J Steroid Biochem*. 1988;30(1-6):169-78.
 47. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology : The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 1 août 2015;226(2):T101-22.
 48. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 1 oct 2016;37(5):467-520.
 49. Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SSC. Nutritional and Endocrine-Metabolic Aberrations in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 1998;83(1):25-32.
 50. Gompel A, Mauvais-Jarvis P. Induction of ovulation with pulsatile GnRH in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod*. 1 mai 1988;3(4):473-7.
 51. Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, et al. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 1994;79(4):1215-20.
 52. Homburg R, Eshel A, Armar NA, Tucker M, Mason PW, Adams J, et al. One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinising hormone releasing hormone to induce ovulation. *BMJ*. 25 mars 1989;298(6676):809-12.
 53. Lindzey J, Jayes FL, Yates MM, Couse JF, Korach KS. The bi-modal effects of estradiol on gonadotropin synthesis and secretion in female mice are dependent on estrogen receptor- α . *J Endocrinol*. 191(1):309-17.
 54. Nett TM, Turzillo AM, Baratta M, Rispoli LA. Pituitary effects of steroid hormones on secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *Domest Anim Endocrinol*. 1 juill 2002;23(1):33-42.
 55. Genazzani AD, Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Katulski K, Prati A, Despini G, et al. Short-term estriol administration modulates hypothalamo-pituitary function in patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA). *Gynecol Endocrinol*. 3 mars 2016;32(3):253-7.
 56. Christin-Maitre S, de Crécy M. Grossesses obtenues par administration pulsatile de GnRH: résultats d'une large étude rétrospective multicentrique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1 févr 2007;36(1):8-12.

AUTEUR : Nom : EVERAERE

Prénom : Hortense

Date de soutenance : 20 Avril 2023

Titre de la thèse : : Évaluation de l'efficacité de l'administration pulsatile de GnRH dans la prise en charge des anovulations supra-hypophysaires : analyse rétrospective de 380 cycles.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Gynécologie médicale

DES + FST/option : Gynécologie Médicale – Médecine et Biologie de la Reproduction-Andrologie.

Mots-clés : pulsatile GnRH therapy ; Functional Hypothalamic Amenorrhea ; Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism ; Ongoing pregnancy ; Hypogonadotropic Hypogonadism

Résumé : **CONTEXTE :** L'administration pulsatile de GnRH par pompe est un traitement inducteur de l'ovulation efficace dans les anovulations d'origine supra-hypophysaires normoprolactinémiques. Plusieurs étiologies sont responsables d'aménorrhée hypothalamique, parmi lesquelles l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle et les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (idiopathiques ou génétiques). Cette étude a pour principal objectif de comparer l'efficacité du traitement par pompe à GnRH sur les taux cumulés de grossesses évolutives à la fin du 1^{er} trimestre dans ces deux populations. L'objectif secondaire était de rechercher des facteurs prédictifs de grossesses évolutives.

METHODES : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique au sein du service de gynécologie endocrinienne au CHU de Lille de janvier 2004 à septembre 2022. Toutes les patientes (141 patientes ; 380 cycles) ayant été diagnostiquées en aménorrhée centrale supra-hypophysaire à l'issue d'un bilan d'infertilité puis prises en charge par pompe à GnRH ont été incluses. Deux groupes ont été constitués : les patientes en aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) et les patientes en hypogonadisme hypogonadotrope congénital (CHH). Les données cliniques, biologiques et échographiques de leur bilan initial, ainsi que celles du déroulement des cycles ont été comparées. Les taux cumulés de grossesses évolutives au 1^{er} trimestre par cycle initié de traitement ont été étudiés dans chacun des 2 groupes. Les facteurs prédictifs de grossesse ont été analysés à l'aide d'outils statistiques sophistiqués afin de limiter le biais inhérent à la répétition des cycles.

RESULTATS : Les 2 groupes présentaient des différences phénotypiques et hormonales : l'AMH, l'œstradiol et la FSH étaient significativement plus basses chez les patientes CHH. Les taux d'ovulation étaient comparables tandis que les doses et la durée de stimulation étaient plus importantes chez les CHH. Une FSH dosable était prédictive de grossesse chez les CHH. Les taux cumulés de grossesses évolutives étaient similaires entre les groupes.

CONCLUSION : Le déficit gonadotrope plus marqué chez les patientes CHH semble impacter la durée et la dose nécessaires à l'induction de l'ovulation, sans que cela n'impacte les taux de grossesses évolutives. Notre étude semble confirmer que la pompe à GnRH est un traitement de première ligne pour les aménorrhées supra-hypophysaires d'étiologies fonctionnelle comme congénitale.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

**Asseseurs : Madame le Professeur Anne BACHELOT
Madame le Docteur Virginie SIMON**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN