



Thèse

2015

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

L'effet de l'hormone de croissance sur l'épaisseur endométriale et la fertilité, dans le traitement de femmes ayant un panhypopituitarisme

---

Drakopoulos, Panagiotis

**How to cite**

DRAKOPOULOS, Panagiotis. L'effet de l'hormone de croissance sur l'épaisseur endométriale et la fertilité, dans le traitement de femmes ayant un panhypopituitarisme. Doctoral Thesis, 2015. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:81522

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:81522>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:81522](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:81522)



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de *médecine Clinique*  
Département Gynécologie-Obstétrique  
Service de Gynécologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Patrick Pétignat

---

“L'effet de l'hormone de croissance sur l'épaisseur endométriale et la fertilité,  
dans le traitement de femmes ayant un panhypopituitarisme”

”

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

Panagiotis DRAKOPOULOS

de

Athènes, Grèce

Thèse n° 10788

Genève  
2015



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

## **DOCTORAT EN MEDECINE**

Thèse de :

**Panagiotis DRAKOPOULOS**

originaire d'Athènes (Grèce)

Intitulée :

**L'effet de l'hormone de croissance sur l'épaisseur endométriale et la fertilité, dans le traitement de femmes ayant un panhypopituitarisme**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 17 décembre 2015

Thèse n° **10788**

Henri Bounameaux

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

**« L'effet de l'hormone de croissance sur l'épaisseur endométriale et la fertilité, dans le traitement de femmes ayant un panhypopituitarisme »**

## Contents

Résumé .....	3
Abbreviations.....	4
Introduction générale .....	5
Tableaux .....	10
Figures .....	12
Publication originale.....	13
Rôle de l'hormone de croissance dans l'ART .....	31
Hypogonadisme Hypogonadotrope et traitement d'infertilité.....	36
Endomètre fin et Assisted Reproductive Technology.....	39
L'hormone de croissance et l'endomètre .....	42
Conclusion.....	47
References .....	49

## Résumé

Le rôle de l'hormone de croissance (HC) dans la reproduction féminine est devenu un sujet d'intérêt au cours de la dernière décennie. L'utilisation de l' HC pour l'induction d'ovulation chez les femmes ayant un hypogonadisme hypogonadotrope reste controversée. Le rôle de l' HC dans l'endomètre humain est encore largement inconnu. Au mieux de nos connaissances, cette étude représente le premier rapport de cas, montrant d'évidence que l' HC pourrait jouer un rôle pas seulement pour l'induction d'ovulation, mais aussi pour le développement de l'épaisseur endométriale chez les femmes ayant un hypopituitarisme. En plus, dans cette thèse, on analyse le rôle de l' HC à la médecine de la reproduction depuis le début de son utilisation, les options pour le traitement d'infertilité de patientes souffrant de l' insuffisance hypophysaire, ainsi que deux sujets provoquants : 1) comment procéder en cas d'endomètre fin 2) l' HC dans le processus d'implantation

## Abbreviations

ART: Assisted Reproductive Technology

CG: Cellules de la Granulosa

FIV: Fertilisation In Vitro

FSH: Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH: hormone hypothalamique de libération des gonadotrophines

HC: Hormone de Croissance

HH: Hypogonadisme Hypogonadotrope

hMG: Gonadotrophine ménopausique humaine

hCG: hormone Chorionique Gonadotrope humaine (hCG)

IGF-1, IGF-2: Insulin-like growth factors 1 and 2

LH : Hormone Lutéinisante

RCT : Randomized Cotrolled Trials

ROD: Réponse Ovarienne Diminuée

SOC : Stimulation Ovarienne Contrôlée

## Introduction générale

L'hormone de croissance (HC) est produite par les cellules somatotropes de l'hypophyse. La HC agit en se liant à un récepteur spécifique sous forme d'homodimère, situé principalement dans le foie, provoquant l'induction de la signalisation intracellulaire par une cascade de phosphorylation impliquant la voie JAK / STAT (Signal de transduction des activateurs de transcription). Son action prédominant est de stimuler la synthèse et la sécrétion hépatique de l'analogue à l'insuline facteur 1 (IGF-1), un facteur de croissance et de différenciation puissant. En tant que facteur de différenciation et de croissance, l'IGF-1 est une protéine très importante et probablement responsable de la plupart des activités de stimulation de l' HC (Figure 1).

L'HC stimule la croissance chez l'enfant en agissant directement et indirectement (par l'intermédiaire de la synthèse de l'IGF-1) sur les plaques épiphysaires des os longs. L' HC possède également des actions métaboliques spécifiques, y compris la stimulation de la synthèse protéique et l'antagonisme de l'action de l'insuline. En outre, dans le système de reproduction féminin, l' HC est connue pour promouvoir diverses activités telles que la stéroïdogénèse ovarienne, l'initiation de la puberté, la réponse aux gonadotrophines, et l'ovulation.

L' Hypogonadisme Hypogonadotrope (HH) est une maladie, qui est responsable de 5 à 10 pour cent des femmes anovulatoires. Ces femmes ont généralement une aménorrhée. Elles ont des concentrations sériques basses d'œstradiol et un

taux sérique bas /normal de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), en raison de la diminution présumée de la sécrétion de l'hormone hypothalamique de libération des gonadotrophines (GnRH). Certaines des causes de l' HH comprennent le stress ou sont liées à l'exercice, l'anorexie mentale, le déficit isolé en GnRH, l' HH idiopathique et l' hypopituitarisme (Tableau 1). Les patientes ayant un hypopituitarisme sont déficientes en au moins trois hormones hypophysaires et les gonadotrophines sont le plus souvent impliquées (Tableau 2). Le but du traitement de l'infertilité chez ce groupe particulier des patientes souffrant d' HH est d'induire l'ovulation. La méthode d'induction de l'ovulation devrait être basée sur la cause sous-jacente de l'anovulation et comprend l'administration des gonadotrophines [Gonadotrophine ménopausique humaine (hMG)] ou la thérapie pulsatile avec la GnRH. Toutefois, dans le cas où ces traitements ne parviennent pas à induire l'ovulation ou une grossesse clinique n'est pas obtenue, les patientes subissent généralement des techniques de procréation médicalement assistée (ART). La fécondation in vitro (FIV) se réfère à une procédure visant à produire une grossesse comme une conséquence directe de l'intervention. En général, les ovaires sont stimulés par une combinaison de médicaments pour la fertilité [souvent appelée stimulation ovarienne contrôlée (SOC)], puis un ou plusieurs ovocyte (s) sont aspirés à partir de follicules ovariens. Ceux-ci sont fertilisés au laboratoire ("in vitro"), après quoi, un ou plusieurs embryon (s) sont transférés dans la cavité utérine. Ces étapes se produisent au cours d'un intervalle de deux semaines de temps, ce

qu'on appelle un cycle de FIV. Un avantage de la FIV est que les ovocytes imprégnés supplémentaires, peuvent être cryoconservés pour une utilisation ultérieure.

L'échec peut se produire pendant n'importe quelle étape dans le processus de la FIV, et souvent la raison de l'échec n'est pas connue (Tableau 3). Par exemple, les follicules ne peuvent pas se développer en raison d'une mauvaise réponse ovarienne (DOR) ou un ovocyte mature ne peut pas être aspiré en raison de difficultés techniques ou l'échec de la fécondation peut être causé par des anomalies des spermatozoïdes. Cependant, dans la majorité des cas, des embryons viables sont produits grâce à la FIV. Par conséquent, lorsque le cycle échoue, il est généralement dû à l'échec d'implantation de l'embryon. Les données provenant des différents centres de médecine de reproduction suggèrent que le taux d'implantation maximale est entre 40% et 60 %. Une limitation considérable est que le succès d'implantation peut être déterminé par un niveau quantitatif croissant de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) après l'implantation. Ainsi, il reste un délai important qui ne permet pas de définir avec précision la cause de l'échec d'implantation. Les causes de cet échec sont diverses et comprennent entre autres, des différents facteurs maternels comme les anomalies utérines, les troubles hormonaux ou métaboliques, les infections, les facteurs immunologiques et les thrombophilies. Au cours des dernières années le rôle de l'endomètre est devenu un sujet important de recherche car un endomètre réceptif est crucial pour l'implantation

de l'embryon.

Il est prouvé que l' HC permet une meilleure réponse à la stimulation ovarienne, surtout chez les patientes qui répondent mal à la stimulation. Toutefois, l'action de l'HC sur l'endomètre et la liaison entre HC-endomètre au cours du processus d'implantation est en grande partie inconnue. L'utérus est un site de la production d' HC et aussi d'action de l' HC. L' HC est exprimé sur l'utérus de femme enceinte et non enceinte et les récepteurs d' HC sont régulés différemment pendant la grossesse et le cycle menstruel par rapport à leurs homologues hépatiques. L'HC est un promoteur de la croissance de l'utérus, car les femmes avec un déficit en HC ont de plus petits utérus. Malgré le fait que l' HC peut faciliter l'implantation en stimulant la croissance de l'utérus chez les souris, une seule étude humaine avec une puissance inadéquate et des limites méthodologiques importants n'a pas pu montrer d'effet d' HC sur l'endomètre, chez les femmes avec un déficit en HC. Dans ce contexte et au vu du 1<sup>er</sup> cas décrit dans la littérature suggérant que le remplacement en HC pourrait augmenter l'épaisseur endométriale chez une patiente souffrant d'hypopituitarisme, on a décidé d'élargir nos horizons et chercher ce qui est connu et publié par rapport à l' HC dans le domaine de la médecine de la reproduction et plus spécialement sur l'interaction avec l'endomètre. En manqué d'évidence suffisant, on considère que le rôle d' HC sur l'épaisseur endométriale doit être évalué dans des études prospectives des femmes infertiles, avec ou sans déficit en HC.

Ainsi, après la publication originale, nous allons développer quatre parties intéressantes, y compris: 1) le rôle et l'utilisation de la HC à l'ART 2) le rôle de la HC dans le traitement d'infertilité des patientes souffrant d'HH 3) la signification du terme « endomètre fin » dans le domaine de l'ART et enfin 4) tous les éléments rapportés sur la relation entre l' HC et l'endomètre.

## Tableaux

<b>Acquises</b>
<b>Tumeurs</b>
tumeurs bénignes et kystes
craniopharyngiomes
germinomes, méningiomes, gliomes, les astrocytomes
tumeurs métastatiques (sein, poumon, prostate)
<b>Déficit "fonctionnel" de gonadotrophines</b>
maladie systémique chronique
maladie aiguë
sous-alimentation
hypothyroïdie, hyperprolactinémie, diabète sucré, maladie de Cushing
anorexie mentale, boulimie
<b>Maladies infiltratives</b>
histiocytose
<b>Traumatisme crânien</b>
<b>Apoplexie pituitaire</b>
<b>Drogues - Marijuana</b>
<b>Congénitales</b>
<b>Déficit isolé de GnRH</b>
syndrome de Kallmann
Associée à une hypoplasie congénitale des surrénales
<b>GnRH carence associée à un retard mental / obésité</b>
Syndrome de Laurence-Moon-Biedl
Le syndrome de Prader-Willi
Formes idiopathiques de multiples carences antérieures de l'hormone de l'hypophyse
Malformations congénitales souvent associées à des anomalies crânio-faciales

**Tableau 1:** Causes d' HH

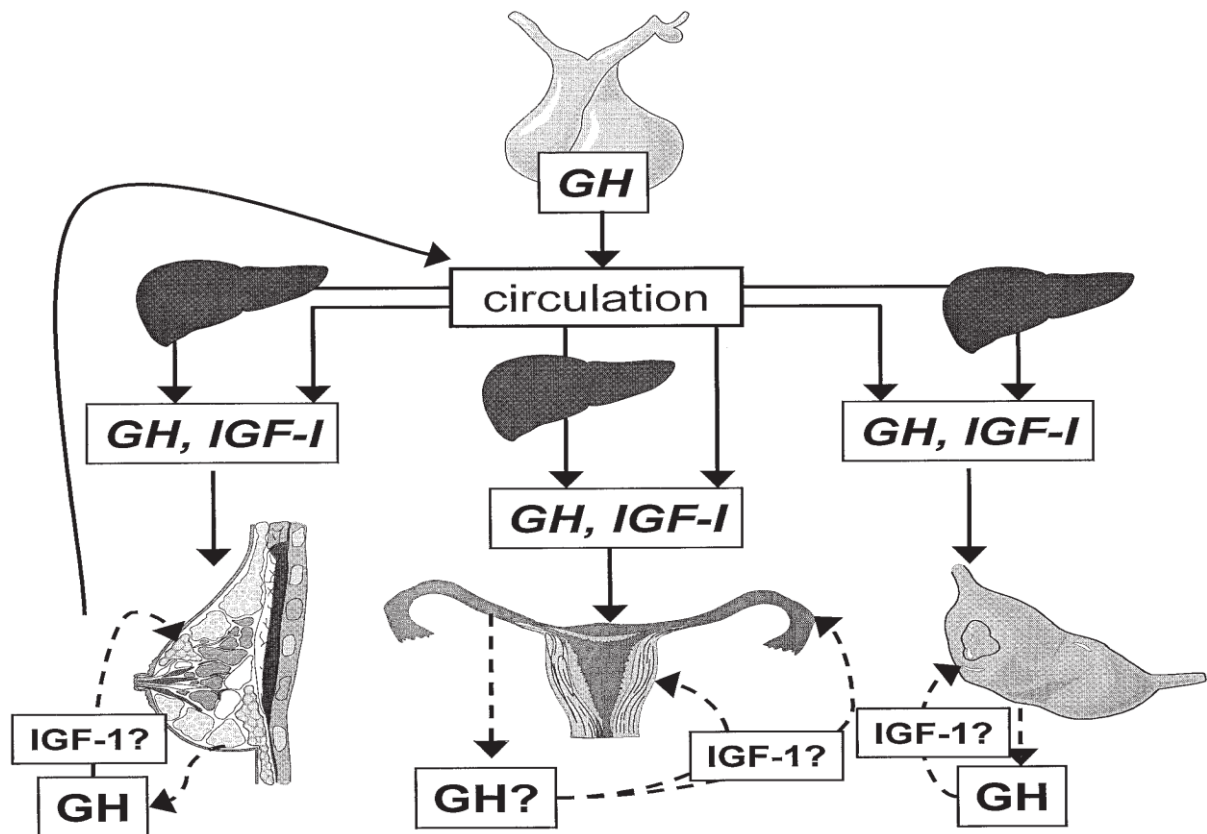
<b>Déficit hormonal</b>
Déficit en ACTH (insuffisance surrénale secondaire) : hypotension orthostatique, tachycardie
Déficit en TSH : fatigue, intolérance au froid, diminution de l'appétit, constipation
Déficit en FSH et LH (femmes) : cycles irréguliers ou aménorrhée, infertilité anovulatoire, atrophie vaginale et bouffées de chaleur.
Déficit en PRL : incapacité d'allaitement après l'accouchement
Déficit en GH: petite taille, densité osseuse diminuée, dyslipidémie, maladies cardiovasculaires, troubles de la fonction psychologique

**Tableau 2:** Tableau clinique d' hypopituitarisme

<b>Echec de FIV</b>
<b>Stimulation :</b> protocole de stimulation choisi
<b>Causes ovocytaires :</b> pas d'ovocyte lors de la ponction mauvaise qualité ovocytaire
<b>Absence de fécondation</b>
<b>Causes embryonnaires :</b> mauvaise qualité troubles génétiques
<b>Causes utérines :</b> infections chroniques de l'endomètre endomètre fin pathologies endocavitaires anomalies au niveau de la fenêtre d'implantation
<b>Causes systémiques :</b> Thrombophilie
<b>Problèmes auto-immunes</b>

**Tableau 3:** Cause d' échec de FIV

## Figures



**Figure 1** (par Hull KL et al. J Endocrinol. (2001))

Effets de l' HC dans le système reproducteur féminin. L'HC pituitaire stimule la production hépatique de l'IGF-I et ensuite l' HC pituitaire et l' IGF-I hépatique stimulent la glande mammaire , l'ovaire , l'utérus et / ou la fonction tubaire. Cependant, l' HC est également produit dans la glande le mammaire, le placenta, l'ovaire et peut-être dans les tubes, et peut agir directement ou par l'intermédiaire de l' IGF-I sur la fonction reproductive . L' HC hypophysaire et l' IGF-I hépatique peuvent être impliquées dans le maintien de la fonction ovarienne stratégique tandis que l- HC d'origine ovarien peut être impliquée dans modulation d'urgence de la fonction ovarienne

## Publication originale

**The effect of growth hormone on endometrial thickness and fertility outcome in treatment of women with panhypopituitarism: case report and literature review**

**Drakopoulos Panagiotis <sup>1</sup>, Pluchino Nicola <sup>2</sup>, Bischof Paul <sup>3</sup>, Cantero Pablo <sup>1</sup>, Meyer Patrick <sup>4</sup>, Chardonens Didier <sup>1 5</sup>**

1 Unit of Reproductive Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospitals of Geneva, Switzerland

2 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospitals of Geneva, Switzerland

3 Assisted Reproductive Technologies, Clinical Laboratory Diagnostic, Violier, Switzerland

4 Department of Endocrinology, University Hospitals of Geneva, Switzerland

5 Center of Reproductive medicine, Medixy, Switzerland

Corresponding author: Panagiotis Drakopoulos

Telephone number: 0041786970041

Email address: panagiotisdrakopoulos@hotmail.com

## **Acknowledgements**

The authors report no declaration of acknowledgements

## **Synopsis page**

Growth hormone replacement therapy in conjunction with the conventional controlled ovarian hyperstimulation and IVF/ET enabled good endometrial development and better ovarian response to gonadotropines, leading to a successful delivery of a twin pregnancy.

## **Abstract**

Background: The role of growth hormone (GH) in female reproduction has become a topic of increasing interest over the last decade. The replacement of growth hormone for ovulation induction in women with hypopituitarism remains controversial. The role of GH in the human endometrium is still largely unknown. To the best of our knowledge, this study represents the first case report showing evidence that GH might play a role not only for ovulation induction, but also for the development of endometrial thickness in women with hypopituitarism.

Case: A 32-year-old hypophysectomised woman, known for primary infertility, experienced multiple IVF/embryo transfer failures with inadequate endometrial development. The use of growth hormone replacement therapy followed by conventional controlled ovarian hyperstimulation enabled endometrial development and better ovarian response to gonadotropins leading to a successful ongoing pregnancy.

Conclusion: The substitution with GH resulted in fewer days of ovarian stimulation, an acceptable endometrium and a twin pregnancy delivered at 38 weeks.

Keywords: hypopituitarism, thin endometrium, growth hormone, poor responder, hypophysectomy , unresponsive endometrium

## **Introduction:**

Evidence emerging from clinical practice in the field of assisted reproductive technology suggests the critical role of the appropriate thickness and pattern of peri-ovulatory endometrium in successful pregnancy <sup>1</sup>. Currently, no data has been published on the effect of growth hormone (GH) treatment on the endometrial development of women with panhypopituitarism. The addition of GH has been proposed to improve follicle development in poor responder women during assisted reproductive technology (ART)<sup>2</sup>. It is well known that patients with hypopituitarism are deficient in at least three anterior pituitary hormones, and that the gonadotropines are most commonly involved. These women usually present a decreased ovarian response to exogenous gonadotropines, which results in an increase of the dose and duration of gonadotropines use for ovarian stimulation. The role of GH in ovulation induction has been studied in patients with panhypopituitarism. There is some evidence to support the notion that simultaneous cotreatment with GH and hMG enhances ovarian response to gonadotropines <sup>2,3</sup>.

Interestingly enough, over the last fifteen years, there are very few case reports dealing with the subject of ovulation induction in hypophysectomised women. These cases reported that a pretreatment of GH before and during ovulation induction, enhanced a good ovarian response with a successful pregnancy <sup>3-5</sup>. Indeed, one case report indicates that pretreatment with GH resulted in

spontaneous pregnancy<sup>6</sup>.

Here, we present the case of a hypophysectomised patient with an unresponsive thin endometrium who experienced multiple IVF/embryo transfer (ET) failures. GH replacement therapy in conjunction with the conventional controlled ovarian hyperstimulation (COH) and IVF/ET enabled good endometrial development and better ovarian response to gonadotropines, leading to THE successful deliverY of a twin pregnancy.

## Case report

A 32-year-old Caucasian woman was referred with a history of primary infertility. In 2000, she underwent a transsphenoidal right hypophysectomy with a diagnosis of Cushing syndrome. After having experienced a recurrence in 2004, she was treated with total hypophysectomy and surrenalectomy with adjuvant radiation therapy. Following surgery, she developed panhypopituitarism and secondary amenorrhea. The patient was taking hormonal replacement therapy for thyrotrophic (TSH < 0,004 mIU/l, FT4: 0,008 pmol/l ), adrenocortical (cortisol < 28 nmol/l) and gonadotropic deficiency (FSH < 0,4 mIU/l LH < 0,4 mIU E2: 9 pg/ml). She did not have provocative test for GH, but her IGF1 level was nearly absent. The patient's BMI was normal and there was no history of pelvic surgery. The infertility workup revealed an AMH of 35,6 pmol/l, a "PCOS like" appearance of the ovaries on the ultrasound and a normal fallopian patency on the hysterosalpingogram. Her partner was found to have normal semen parameters.

In 2010, ovulation induction was attempted using a step-up protocol with hMG at 75 IU, started on day 4 of an induced menstrual cycle and increased to 150 IU at day 4 of stimulation. By day 21 of stimulation, she developed 6 dominant follicles; however her endometrium was thin at 4 mm, despite an estradiol level of 613 pg/ml. This cycle was cancelled. Four months later a new step-up cycle of hMG was attempted using 75 IU which was progressively increased to 150 IU. By day 31 of stimulation one dominant follicle of 19 mm was developed

with estradiol levels of 2997 pg/ml and endometrium thickness at 4 mm. HCG was given to trigger ovulation and an intrauterine insemination was performed 36 hours later. Two weeks later the pregnancy test was negative.

In 2011, an IVF – antagonist type protocol was attempted, after having prepared the endometrium with oral and vaginal estrogen for one month. The patient's stimulation protocol of 16 days started with 187, 5 IU of hMG and then increased to a daily dose of 262, 5 IU. The peak estradiol level at the time of hCG was 4884 pg/ml, and the highest endometrium thickness was 5.6 mm. The egg retrieval was performed and 2 good quality cleavage stage embryos (11 regular blastomeres, 0% of fragmentation and 7 blastomeres, 20 % of fragmentation) were transferred and seven were frozen for further use. A biochemical pregnancy was detected 2 weeks later, but the hCG levels decreased over the next 48 hours.

In April 2012, a first attempt at a frozen transfer of two good quality embryos was performed. The endometrial preparation was made with oral estrogens in a dose of 8 mg per day for one month, without an acceptable endometrial thickness. The transfer did not result in pregnancy.

In August 2012, a frozen transfer was cancelled because the endometrium was 5 mm after preparation with 10 mg of oral micronized estradiol for 24 days.

It was then hypothesized that the poor endometrial response might have been due to her history of GH deficiency. Indeed, her GH peak level after stimulation with GHRH (1 µg/kg) plus arginine (0.5g/kg) was nearly absent. The patient

was started on a recombinant GH replacement for 12 months. The initial dose was 0.2 mg and was progressively increased to 0.4 mg daily. Finally we noted a normalization of IGF1 (380 µg/l) in December 2012.

A second cycle of IVF-antagonist type protocol was started in January 2013, using 225 IU of hMG. The estradiol level at day 11 of stimulation was 1590 pg/ml and the endometrial thickness 8 mm. The egg retrieval was performed and two day- two good quality embryos (4 regular blastomeres, 0% of fragmentation, 5 regular blastomeres, 0% of fragmentation) were then transferred. Two weeks after hCG administration, quantitative hCG was 297 IU/L, and had increased to 610 IU/L in 48 hours. An ultrasound examination at six weeks demonstrated two gestational sacs with small fetal poles with cardiac activity. GH replacement therapy was stopped at the beginning of the pregnancy. She did not develop impaired glucose tolerance. Moreover, her Cushing's disease remains in remission. A spontaneous vaginal delivery occurred at 38 weeks of gestation. A summary of the fertility treatment can be found in Table I.

## **Discussion and Conclusion:**

The role of growth factors and GH in female reproduction has become a topic of increasing interest over the last decade. GH is mainly produced in pituitary, but also in gonadal, placental and mammary tissues. The actions of GH may reflect direct endocrine actions of pituitary GH or be mediated by its induction of hepatic or local insulin like growth factor 1 (IGF1) production. GH is known to promote various ovarian activities such as steroidogenesis, ovarian puberty initiation, gonadotropine responsiveness, and ovulation <sup>7</sup>. The majority of women with panhypopituitarism will experience successful ovulation induction and conception using hMG alone. For the poor responder, extremely large treatment doses and durations have been described <sup>8</sup>. Although replacement of GH for ovulation induction in women with panhypopituitarism remains controversial, there is evidence that supports a role for GH in women who are GH deficient; indeed, most studies describe heterogeneous groups of patients without testing for IGF-I and/or GH levels.

Receptors for both GH and IGF-I have been identified on human granulosa cells and GH directly or maybe indirectly, through the IGF-1 augments the ovarian response to gonadotropine stimulation <sup>7,9</sup>. Moreover, there is evidence to suggest that GH and its mediators (IGFs) play an important role in folliculogenesis and ovarian maturation <sup>10</sup>. Oocytes collected from follicles with normal antral fluid GH concentrations have been shown to be more fertile than those from follicles with low GH concentrations.

In our patient, normalization of IGF-I with GH administration resulted in ovarian response at a lower dose and duration of gonadotropines compared with the prior cycles and to an endometrial thickness of 8 mm. Interestingly enough , the authors of previous case reports did not mention changes in endometrial thickness after GH substitution. In our case, the problem was not related to the ovarian response during stimulation (nevertheless the duration was longer), but to the difficulty in reaching an acceptable endometrial thickness for embryo transfer.

In order to maximize the pregnancy rate, studies suggest a minimal endometrial thickness of 7.0 mm and preferably >9.0 mm for both fresh and frozen embryo transfer cycles <sup>11, 12</sup>. A number of treatments have been proposed in order to overcome the unmet challenge of thin endometrium, but all seem to be largely inefficient and not evidence-based <sup>13</sup>.

The synchronism of endometrial component development during the cycle seems to be regulated by growth factors with autocrine and paracrine mechanisms. The role of GH in the human endometrium is still largely unknown, although a few studies provide indirect evidence of a possible activity <sup>14, 15</sup>. The expression of this hormone in the human endometrium was recently reported, suggesting a potential involvement in the processes regulating decidualization <sup>16</sup>. Moreover, an interesting recent echographic study showed that women with isolated growth hormone deficiency, hypogonadotropic hypogonadism, or panhypopituitarism, had smaller uterine dimensions

compared with those found in healthy controls after GH or estrogen replacement therapy. The authors of this study hypothesized that GH might have an independent effect in determining uterine size, or this effect could be mediated by estradiol function on uterine growth <sup>17</sup>.

The principal mechanism of action of the GH on the endometrium seems to be mainly mediated by the IGF-I. However, it is important to emphasize that actions of the IGF-I represent not only the actions of endocrine GH-dependent IGF-I, but also those of locally derived autocrine-paracrine IGF-I, which may be regulated independently of GH <sup>18</sup>. In addition, the action of IGF-1 is modulated by a complex system of binding proteins (IGFBPs), which control the ability of IGF-I to bind to receptors. The relative amount of IGF1 is most abundant in the late proliferative and early secretory phase, supporting the hypothesis that endometrial IGF1 mRNA expression is partially estrogen dependent, and that, in turn IGF1 mediates the estrogen effect <sup>19,20</sup>. Endometrial stromal cells produce IGF1, which stimulates their proliferation and inhibits their apoptosis <sup>21</sup>. Studies have shown that IGF1 is a potent simulator of endometrial cancer cell growth in vitro, suggesting that it may be a local mediator of growth, promoting action of estrogen in the uterus <sup>22,23</sup>. However, to date, the exact biochemical and molecular mechanism have not fully been elucidated.

In animal models, IGF-I was found to be immunolocalized in stromal endometrial cells at day 5 of pregnancy in rat uterus, and it was thought to be involved in decidualization of these cells <sup>24</sup>. Induction of proliferation and

decidualization of the endometrium was found to be partly mediated by an upregulation of estradiol receptors in case of GH supplementation <sup>25</sup>. Mice engineered to lack IGF1 showed marked uterine hypoplasia, were infertile and did not cycle, even in response to added gonadotropines <sup>26</sup>. Moreover, in hypophysectomized and ovariectomized rats, exogenous GH supplementation to the estradiol–progesterone stimulation was needed to obtain decidual transformation of the endometrium. Similarly, the number of implantation sites was found to be increased in the uterus of rats transgenically overexpressing the GH gene <sup>25</sup>. GH was reported to promote blastocyst formation and implantation in the mouse, by regulating endometrial maturation in decidual tissue <sup>27</sup>.

In conclusion, our case report confirms the role of GH for ovarian response, but also its putative action for the endometrial responsiveness in women with hypopituitarism.

Unfortunately clinical information about GH-IGF1 effects on human endometrium is scarce: treatment dose, local synthesis, estrogen-progesterone co-effect during implantation and early pregnancy development merit attention and further studies.

Available evidence supports the notion that GH therapy before ovarian stimulation might offer the highest chance of successful pregnancy, at least in case of hypopituitarism.

**Table 1**

## Summary of infertility treatment

	Days of ovarian stimulation	Total dose of hMG (IU)	Estradiol level the day of hCG administration(pg/ml)	Maximum endometrial thickness(mm)	Endometrial preparation
IUI (first)	23	2850	800	4	
IUI (second)	31	4200	2977	4	
IVF (first)	16	2887,5	4884	5,6	
Embryo transfer (first)				6	Estradiol(orally)
Second IVF	12	2450	1590	8	Growth hormone

## References

- [1] Shen MS, Wang CW, Chen CH, Tzeng CR. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: use of extended estrogen supplementation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:1092-4.
- [2] de Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, Chapron C. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertil Steril.* 2011;96:1069-76.
- [3] Park JK, Murphy AA, Bordeaux BL, Dominguez CE, Session DR. Ovulation induction in a poor responder with panhypopituitarism: a case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:82-6.
- [4] Salle A, Klein M, Pascal-Vigueron V, Dousset B, Leclere J, Weryha G. Successful pregnancy and birth after sequential cotreatment with growth hormone and gonadotropins in a woman with panhypopituitarism: a new treatment protocol. *Fertil Steril.* 2000;74:1248-50.
- [5] Daniel A, Ezzat S, Greenblatt E. Adjuvant growth hormone for ovulation

induction with gonadotropins in the

treatment of a woman with hypopituitarism. *Case Rep Endocrinol.*

2012;2012:356429.

[6] Giampietro A, Milardi D, Bianchi A, Fusco A, Cimino V, Valle D, Marana R, Pontecorvi A, De Marinis L. The effect of treatment with growth hormone on fertility outcome in eugonadal women with growth hormone deficiency: report of four cases and review of the literature. *Fertil Steril.* 2009;91:930 e7-11.

[7] Abir R, Garor R, Felz C, Nitke S, Krissi H, Fisch B. Growth hormone and its receptor in human ovaries from fetuses and adults. *Fertil Steril.* 2008;90:1333-9.

[8] Lewit N, Kol S. The low responder female IVF patient with hypogonadotropic hypogonadism: do not give up! *Fertil Steril.* 2000;74:401-2.

[9] Bachelot A, Monget P, Imbert-Bollere P, Coshigano K, Kopchick JJ, Kelly PA, Binart N. Growth hormone is required for ovarian follicular growth. *Endocrinology.* 2002;143:4104-12.

[10] de Boer JA, van der Meer M, van der Veen EA, Schoemaker J. Growth hormone (GH) substitution in hypogonadotropic, GH-deficient women

decreases the follicle-stimulating

hormone threshold for monofollicular growth. *J Clin Endocrinol Metab.*

1999;84:590-5.

[11] Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril.* 2011;95:2123 e13-7.

[12] El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, Braude P. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril.* 2008;89:832-9.

[13] Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20:221-8.

[14] Kennedy TG, Doktorcik PE. Uterine decidualization in hypophysectomized-ovariectomized rats: effects of pituitary hormones. *Biol Reprod.* 1988;39:318-28.

[15] Bezecny I, Bartova J, Skarda J. Growth hormone treatment increases oestrogen receptor concentration in the guinea-pig uterus. *J Endocrinol.* 1992;134:5-9.

[16] Sbracia M, Scarpellini F, Poverini R, Alo PL, Rossi G, Di Tondo U.

Immunohistochemical localization of the growth hormone in human endometrium and decidua. *Am J Reprod Immunol* .2004;5:112-6.

[17] Tsilchorozidou T, Conway GS. Uterus size and ovarian morphology in women with isolated growth hormone deficiency, hypogonadotropic hypogonadism and hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;6:567-72.

[18] Chandrashekar V, Zaczek D, Bartke A. The consequences of altered somatotrophic system on reproduction. *Biol Reprod*. 2004;71:17-27.

[19]Rutanen EM. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium. Effect of intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod*. 2000 ;15:173-81.

[20]Moyano P, Rotwein P. Mini-review: estrogen action in the uterus and insulin-like growth factor-I. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14:431-5.

[21] McGrath M, Lee IM, Buring J, De Vivo I. Common genetic variation within IGFI, IGFII, IGFBP-1, and IGFBP-3 and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2011;120:174-8.

[22] Potashnik G, Lunenfeld E, Shwartz I, Glezerman M, Roberts CT, Jr., LeRoith D, Sharoni Y, Levy J. Endogenous plasma growth hormone and the occurrence of pregnancies in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer with ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 1995;10:1065-9.

[23] Talavera F, Reynolds RK, Roberts JA, Menon KM. Insulin-like growth factor I receptors in normal and neoplastic human endometrium. *Cancer Res* May. 1990;50:3019–24.

[24] Rashid NA, Lalitkumar S, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Endometrial receptivity and human embryo implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66:23-30.

[25] Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in female reproduction. *J Endocrinol*. 2001;168:1-23.

[26] J. Baker, M.P. Hardy, J. Zhou, C. Bondy, F. Lupu, A.R. Bellve, A. Efstratiadis, Effects of an Igf1 gene null mutation on mouse reproduction, *Mol. Endocrinol*. 1996 ;10:903–918.

[27] Markham KE, Kaye PL: Growth hormone, insulin-like growth factor I and cell proliferation in the mouse blastocyst. *Reproduction* 2003;125:327–336.

## Rôle de l'hormone de croissance dans l'ART

L' HC a été utilisée comme une thérapie adjuvante dans le cas de ROD pour les protocoles de SOC depuis le début de l'ART (1), ainsi que dans le traitement de la fertilité des femmes atteintes d'HH. Dans cette section, nous allons développer le rôle et l'utilisation de l' HC adjuvant en cas de ROD. Dans la section suivante, nous allons discuter son utilisation en cas d' HH. Plusieurs études ont examiné l'effet de l'HC adjuvant ajouté au régime agoniste de la GnRH- hMG pour la stimulation ovarienne, afin d'améliorer les résultats de grossesse sur FIV. Owen et al. (2) dans le premier essai randomisé contrôlé par placebo en double aveugle, a trouvé que le co-traitement avec l' HC n'a pas été associé à une amélioration significative de la réponse ovarienne. Shaker et al. (3) a de nouveau échoué à obtenir un avantage clinique par l'addition d' HC dans les protocoles de stimulation pour les mauvaises répondeuses. Bergh et al. (4) dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a montré que l'HC provoque une augmentation significative des concentrations sériques et folliculaires de l'IGF-1, un temps de réaction initiale plus court et un taux de fertilisation amélioré. Cependant, les résultats globaux ne confirment pas que l'HC comme traitement adjuvant est cliniquement utile pour les mauvaises répondeuses. Levy et al. (5) ont étudié 10 patientes souffrant depuis longtemps de mauvaise réponse ovarienne et cette étude suggère que le co-traitement avec de l'HC ne résulte en aucune amélioration significative au besoin requis en gonadotrophines, dans la durée du traitement, dans le nombre

de follicules et dans la concentration sérique d'œstradiol. Ils ont conclu que le co-traitement avec HC n'améliore pas la réponse ovarienne en cas de ROD.

Dor et al. (6) dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle sur 14 faibles répondeuses a constaté que la quantité de gonadotrophines nécessaire pour obtenir une réponse ovarienne adéquate était similaire dans le groupe avec HC et le groupe placebo. Il n'y avait aucune amélioration du recrutement folliculaire, de la sécrétion d'œstradiol, du nombre d'ovocytes observé, du taux de fécondation et du nombre d'embryons obtenus chez les mauvaises répondeuses. Dans une autre étude, bien que l'utilisation d'HC fût associée à une durée de stimulation plus courte, une réduction du nombre d'ampoules de FSH requis et une augmentation du nombre de follicules > 16 mm par rapport au groupe de contrôle, elle n'a pas amélioré les chances de grossesse chez les mauvaises répondeuses (7).

En résumé, jusqu'à l'année 2003, aucun bénéfice n'a pu être prouvé concernant l'ajout d'HC dans les protocoles de stimulation chez les mauvaises répondeuses et l'utilisation systématique d'HC ne pouvait pas encore être recommandée autre que dans le cadre d'un essai clinique. Bien que n'étant pas défini comme telle, une étude sur 100 femmes âgées de > 40 ans subissant une FIV, randomisées dans la réception de traitement d'HC ou d'un placebo, a montré un nombre similaire d'ovocytes, d'embryons et de grossesses. Cependant, les patientes recevant de l'HC avaient moins de fausses couches et, par conséquent, un taux d'accouchement plus élevé, suggérant un développement embryonnaire

préimplantatoire plus rapide (8). Il n'y avait pas de différence dans la durée de stimulation ou dans la quantité de gonadotrophines requise. Kucuk et al. (9) dans un essai randomisé a trouvé une durée moyenne de stimulation dans le groupe d'HC plus courte de 2 jours. La dose totale de FSH était de 21% inférieur dans le groupe d'HC mais le nombre d'embryons 2PN était significativement plus élevé que dans le groupe témoin. L'âge moyen de ces 61 patientes était de 35 ans. Un plus haut niveau de grossesses a été rapporté au groupe HC (12 sur 31) par rapport au groupe de contrôle (6 sur 30), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Kolibianakis et al. (10) dans une revue systématique et méta-analyse a inclus six études. Dans quatre des six études, il n'y avait pas une amélioration significative des grossesses cliniques. Lorsque ces données ont été réunies, la probabilité d'une grossesse clinique était augmentée de manière significative (OR 2,82, IC à 95%: 1,24 à 6,38). L'HC a conduit à une augmentation absolue du taux de grossesse clinique de 16% (24 grossesses avec l'HC comparé à 10 chez les témoins) et des taux de naissance vivante de 17% (20 avec l'HC comparé à 7 chez les témoins). Bien que cette méta-analyse apporte la preuve que l'HC augmente la probabilité de naissance vivante chez les candidats à ROD, les auteurs ont conclu que le nombre d'essais et le nombre de sujets sont encore faibles et ont suggéré la nécessité de nouvelles RCT pour prouver ou réfuter cette conclusion. Dans la même année, Kyrou et al. (11.) ont publié une méta-analyse de 22 essais randomisés contrôlés impliquant un traitement proposé pour les mauvaises répondeuses. Parmi ceux-

ci, cinq impliquait l'ajout d'HC à la stimulation par gonadotrophine et ont conclu que cela améliore les chances de grossesse. Leur conclusion déclarait que: «les données sont insuffisantes pour recommander la plupart des traitements proposés pour améliorer les taux de grossesse chez les mauvaises répondeuses. Actuellement, il existe des preuves que l'ajout d'HC semble améliorer la probabilité de grossesse ». Cet article a donné une impulsion au traitement des mauvaises répondeuses par HC car il suggère clairement que la supplémentation en HC était le seul traitement potentiellement efficace pour ce groupe des patientes difficile.

Une revue Cochrane de 2010 (incluant 10 essais, concernant un sous-groupe de mauvaises répondeuses qui ont reçu l'HC), a conclu que l'utilisation d'HC comme traitement adjuvant chez les patientes avec une ROD, améliore significativement les naissances vivantes et le taux de grossesses : OR 5,39, 95 % CI: 1,89 à 15,35). Cependant, une hétérogénéité clinique significative existait entre les essais et le nombre de participants, les causes de la fertilité, les protocoles de traitement et les résultats mesurés variaient entre les essais. Plus important encore, il n'y avait pas d'uniformité dans les doses et dans le timing des interventions. Des doses allant de 6 à 12 UI par jour pendant 12-14 jours, 4 à 24 UI tous les deux jours pour 3-14 jours et une dose unique de 24 UI ont toutes été essayées.

Enfin, Ziegler et al. (13) ont effectué une méta-analyse sur la base des trois méta-analyses décrites ci-dessus (Kolibianakis et al, 2009; Kyrou et al, 2009;

Duffy et al, 2010) afin de déterminer la valeur des suppléments en HC dans l'ART pour les patientes avec une ROD. Ils ont souligné la grande hétérogénéité des études, concluant que combiner un supplément d'HC avec un protocole de faible réponse est cliniquement pertinent, sûr et en accord avec les preuves accumulées.

En dépit de ces conclusions, la question de l'utilisation d'HC dans l'ART est restée controversée et l'HC semble ne pas être assez prescrite. Les raisons pour supplémenter en HC dans les protocoles de l'ART sont multiples. Au cours de la maturation folliculaire, un dialogue est établi entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa entourant celui-ci (CG). Les ovocytes grandissants expriment un certain nombre de gènes qui jouent un rôle essentiel dans le développement folliculaire. IGF-1 et IGF-2 sont tous deux présents dans le liquide folliculaire et semblent jouer un rôle crucial dans la maturation cytoplasmique (14). Bien que l'IGF-1 provienne principalement de la circulation, l'IGF-2 est pour la plus grande partie produit localement (15). En outre, des récepteurs IGF-1 et IGF-2 ont été trouvés dans les CG où leur action est modulée par un complexe système de protéines de liaison (IGFBP). Dans plusieurs modèles animaux de maturation in vitro, l'administration exogène d'HC accroît le taux folliculaire d'IGF-1 et IGF-2 (15). L'HC pourrait augmenter la capacité de réparation de l'ADN dans les ovocytes, comme indiqué dans les cellules hépatiques (16). Cette propriété de l'HC pourrait être cruciale dans l'inversement des changements quantitatifs et qualitatifs ovocytaires liés à l'âge.

## **Hypogonadisme Hypogonadotrope et traitement d 'infertilité**

L'HH, également connu sous le nom d'hypogonadisme secondaire ou central, est une maladie caractérisée par un hypogonadisme causé par une sécrétion altérée des gonadotrophines, engendrant une diminution du niveau de celles-ci et résultant par conséquent en un manque de production de stéroïdes sexuels. Le type d' HH, en se basant sur sa cause, peut être classé comme primaire ou secondaire. L' HH primaire, également appelé HH isolé, est responsable que d'une petite partie des cas d' HH, et s'est caractérisé par une fonction et une anatomie normale de l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure. Il est causé par des syndromes congénitaux tels que le syndrome de Kallmann et l'insensibilité à la GnRH. L'HH secondaire, aussi connu comme HH acquis ou syndromique, est beaucoup plus fréquent que l'HH primaire, et est responsable de la plupart des cas de la maladie. Il dispose d'une multitude de différentes causes, y compris des tumeurs du cerveau ou de l'hypophyse, l'apoplexie hypophysaire, le traumatisme crânien, l'ingestion de certains médicaments ou drogues, le panhypopituitarisme et certaines maladies systémiques, ainsi que des syndromes. L'HH est parmi les étiologies les moins communes d'infertilité féminine, bien que les traitements dans la plupart des cas conduisent à des grossesses réussies. Le développement de gonadotrophines urinaires dérivés (hMG) il y a quelques décennies a ouvert la voie au remplacement des hormones endogènes absents (17). D'autres alternatives à la thérapie comprennent la GnRH native ou la FSH recombinante, bien que l'utilisation de la hMG conduit dans la plupart des cas à

l'ovulation (18). Il est intéressant de noter que la durée moyenne de traitement et le nombre d'ampoules utilisées sont plus élevés chez les patientes avec d'autres étiologies d'infertilité (19). Dans ces situations, la question se pose à quelle dose peut-on commencer la stimulation et quand l'absence de réponse potentielle peut être définie.

Le traitement substitutif avec HC pour l'induction de l'ovulation chez les femmes avec HH reste controversé. Il y a un nombre croissant de preuves qui soutiennent le rôle de l'HC chez les femmes qui en sont déficientes. La normalisation de l'IGF-I avec un prétraitement à l' HC peut conduire à une réponse ovarienne à une dose inférieure de gonadotrophines par rapport à la dose maximale dans le cycle antérieur. Ceci est cohérent avec une étude réalisée par De Boer et associés, où la co-administration d'HC a augmenté l'IGF-I et abaissé le seuil de FSH pour le développement folliculaire chez les femmes hypogonadotrophiques (20). Certains essais cliniques ont également constaté que le co-traitement avec l'HC augmente la réponse ovarienne à la stimulation par gonadotrophines (21,22). Une étude a montré une amplification proportionnelle à la dose de l'action des gonadotrophines sur l'ovaire et de la réduction de la dose de gonadotrophines nécessaire pour obtenir une induction d'ovulation (22).

Malgré l'évidence croissante que l'HC joue un rôle dans l'induction d'ovulation pour les femmes ayant un hypopituitarisme, de nombreuses femmes ont réussi à devenir enceinte et accouché en utilisant des protocoles excluant l'HC. Le

mécanisme de l'effet sur la folliculogénèse amélioré par l'HC en cas d' HH n'est pas clair. Le fait que l'HC est directement responsable de la réponse observée ou si l'effet est créé par l'IGF-I reste à clarifier. Des récepteurs pour l'HC et l'IGF-I ont été identifiés sur les CG humaines (23). Fait intéressant, l'IGF-I n'apparaît pas être nécessaire à l'ovulation et à la conception. Les femmes souffrant d'un nanisme du Laron ont des niveaux sériques élevés d'HC avec une incapacité à générer de l'IGF-I. Ces patientes sont capables d'ovulation et de conception, ce qui indique que l'IGF a une influence limitée sur la physiologie ovarienne normale.

## **Endomètre fin et Assisted Reproductive Technology**

La phase d'implantation est la période la plus critique de la reproduction humaine. Pendant cette période, les embryons humains au stade de blastocyste et l'endomètre en phase sécrétoire entrent en contact; l'apposition, l'attachement et l'invasion devraient s'effectuer en vue d'établir et de maintenir une grossesse. En effet, une épaisseur suffisante de l'endomètre est indispensable pour une grossesse réussie dans les cycles de l'ART (24). L'épaisseur endométriale est définie comme la distance minimale entre les interfaces échogènes du myomètre et de l'endomètre, mesurée dans le plan passant par l'axe central longitudinal du corps de l'utérus. L'épaisseur de l'endomètre par échographie varie de 1 à 4 mm dans la phase menstruel, de 4 à 8 mm dans la phase mi-proliférative, de 8 à 14 mm dans la phase folliculaire tardive, et de 7 à 14 mm dans la phase sécrétoire (25). L'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre est associée à des améliorations des taux de grossesse en FIV (24). Les données extraites des programmes de don d'ovocyte suggèrent que la grossesse ne peut être atteinte si l'épaisseur de l'endomètre est inférieure à une certaine limite critique. Pour la majorité des cas, une épaisseur endométriale d'au moins 6 mm doit être présente comme condition préalable pour une implantation réussie (26), certains proposent une épaisseur de 7mm, même 8mm (27). Si l'épaisseur de l'endomètre ne s'améliore pas, les options deviennent limitées: les cycles de FIV sont annulés; les embryons sont cryoconservés, dans l'espoir d'un endomètre plus épais dans les cycles futurs; ou que des transferts soient

effectués dans le cadre d'un endomètre inadéquate, en acceptant des chances de grossesse réduites. Des traitements efficaces sont donc nécessaires de toute urgence. Cependant, la plupart des traitements proposés n'ont pas été testés par des essais randomisés et leur utilisation reste expérimentale. Certains d'entre eux comprennent l'aspirine, les œstrogènes et l'administration de citrate de sildénafil.

Il existe de nombreuses études controversées concernant l'effet de l'aspirine à faible dose sur les taux de grossesse. Bien que certaines études montrent que l'aspirine à faible dose peut améliorer l'épaisseur de l'endomètre, la forme et le flux sanguin de l'endomètre (28), d'autres ne trouvent pas d'effets utiles à l'aspirine sur ces paramètres influençant le succès de l'implantation (29). L'administration des œstrogènes est une autre option pour le traitement de l'endomètre fin. Cependant, la plupart des études proviennent des cycles de transfert d'embryons congelés. Chen et al. (30) ont évalué l'effet de l'administration prolongée d'œstradiol valérate pendant les cycles de SOC et ont constaté que l'épaisseur moyenne de l'endomètre dans le groupe d'étude a augmenté de manière significative de 6,7 à 8,6 mm après un traitement par estrogènes prolongée pendant 14 à 82 jours. Le taux de grossesse dans le groupe d'étude était significativement plus élevé que dans le groupe témoin (38,5 vs 4,3%).

Le citrate de sildénafil par voie vaginale a été testé dans le traitement des femmes affectées par des échecs répétés d'implantation. Il a été proposé que le

sildénafil puisse améliorer le taux d'implantation en augmentant le flux sanguin de l'endomètre. Le citrate de sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase-5, potentialise les effets vasodilatateurs de l'oxyde nitrique. Les suppositoires vaginales de citrate de sildénafil se sont prouvés être utiles en augmentant l'épaisseur de l'endomètre et en améliorant les chances d'obtenir une grossesse chez les femmes avec un faible développement de l'endomètre (31). Récemment Zinger et al. (32) ont rapporté le cas de deux patients atteints d'infertilité avec un syndrome d'Asherman (synéchies intra-utérines), qui sont arrivées à tomber enceintes après l'utilisation de citrate sildénafil par voie vaginale à une dose de 25 mg, quatre fois par jour pendant 6 à 14 jours au cours de la première moitié de leurs cycles.

### **L'hormone de croissance et l'endomètre**

L'endomètre est une cible du système endocrinien, ainsi qu'un organe paracrine.

Les différents types de cellules de l'endomètre sont sensibles aux hormones stéroïdiennes, soit directement, soit par des interactions cellule-cellule. En outre, un grand nombre de peptides et de protéines, surtout des facteurs de croissance et des cytokines, sont produits par l'endomètre. Ils semblent réguler le développement et le fonctionnement de l'endomètre au cours du cycle menstruel avec un mécanisme autocrine-paracrine (33).

Le rôle de l'HC sur endomètre est largement inconnu, bien qu'il y ait d'évidence d'une éventuelle activité de l'HC dans l'endomètre (34). La localisation immunohistochimique de la protéine/récepteur de l'HC dans les cellules glandulaires et des cellules du stroma de l'endomètre chez le rat au cours de metestrus et diestrus a été décrite par Lobie et al (35). En outre, chez les rats hypophysectomisés et ovariectomisés, la supplémentation en HC exogène lors de la stimulation par œstradiol-progestérone était nécessaire afin d'obtenir la transformation des cellules déciduales de l'endomètre. Récemment, Sharara et Nieman ont signalées la présence de l'ARNm du récepteur de l'HC dans le myomètre humain et dans le tissu de léiomyomes (36). La présence d'HC dans l'endomètre humain peut influencer la transformation déciduale humaine, similaire à celle rapportée chez le rat (37). La production d'HC par les cellules épithéliales suggère qu'elle peut être impliquée dans la transformation déciduale de cellules stromales, et favoriser l'implantation d'embryons (par la

régulation de la maturation de l'endomètre dans le tissu décidual), le développement embryonnaire, l'adhérence et l'implantation de blastocyste , comme on l'observe dans les modèles animaux (38). En outre, l' HC produite par l'endomètre peut interagir avec le myomètre pendant la grossesse et promouvoir une transformation ultrastructurale des cellules myométriales. La localisation du récepteur d'HC dans les cellules myométriales semble appuyer cette hypothèse (39). Une forte immunoréactivité à l'HC dans les glandes endométriales au cours de la phase lutéale moyenne et tardive implique la maturation correcte et la synchronicité des composants de l'endomètre. La localisation immunohistochemique de l'HC a récemment été décrite (40) et cela peut être utile dans le diagnostic des défauts de la phase lutéale et d'implantation.

Une récente étude intéressante a analysé la taille de l'utérus dans des groupes de femmes avec des degrés divers d'hypopituitarisme afin d'évaluer l'influence relative du déficit en gonadotrophines ou en HC (GHD) par rapport au panhypopituitarisme (40). Cette étude a montré que les femmes ayant un GHD isolé, de l'HH ou du panhypopituitarisme avaient des dimensions utérines plus petites par rapport aux témoins saines. Les femmes présentant principalement un déficit d'œstrogènes, d' HH et de panhypopituitarisme eurent les valeurs les plus faibles, mais les femmes avec seulement du GHD avaient aussi des utérus plus petits par rapport aux autres témoins. Ces résultats suggèrent que le GHD pourrait avoir un effet indépendant dans la détermination de la taille de l'utérus

et de ce fait les conséquences du GHD combiné à une carence en E2 sur la croissance de l'utérus pourraient être additives. Bien que la croissance utérine soit connue pour être œstrogène-dépendante, un rôle de l'HC en biologie reproductive apparaît également très probable et reste à être investigué. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour clarifier le rôle et la fonction de l'HC dans l'endomètre et la relation avec d'autres facteurs biologiques connus de l'endomètre.

D'autre part, la production hépatique de l'IGF-I et réciproquement de l'IGF-II, est régulée par l'HC. L'IGF-I agit comme régulateur sur les effets de l'HC sur de nombreux tissus. Aussi bien les IGFs produits localement que ceux en circulation sont soupçonnés d'avoir un rôle sur la régulation de la prolifération cellulaire, la différenciation, l'initiation de l'apoptose et de l'entretien des fonctions différenciées. L'expression de l'ARNm codant le système IGF est particulièrement élevée dans l'utérus, où l'IGF peut avoir une action autocrine et paracrine (41). La quantité relative de l'ARNm de l'IGF-I est plus abondante à la fin et au début de la phase proliférative et sécrétoire de l'endomètre, soutenant l'hypothèse que l'IGF-I régule l'effet des œstrogènes. Une preuve de l'IGF-I en tant que potentiel « estromedin » est venue d'une multitude d'observations. Tout d'abord, les récepteurs d'IGF-I sont trouvés dans l'utérus, y compris sur les cellules épithéliales et stromales (42), et des cellules épithéliales et stromales isolées en culture sont capables de proliférer en réponse à de l'IGF-I ajouté. Deuxièmement, l'IGF-I a été localisé dans le stroma de l'endomètre et

dans le myomètre sous-jacent, et son expression tant aux niveaux d'ARNm que de protéines a montré une augmentation au cours de la phase de prolifération du cycle menstruel (43), et en réponse à l'œstradiol (44). Troisièmement, une protéine de liaison d'IGF surexprimée a été capable d'altérer les effets de l'œstradiol ou de l'IGF-I sur la synthèse et la croissance de l'ADN utérin (45). Quatrièmement, les souris modifiées afin de manquer d'IGF-I ont montré des hypoplasies de l'utérus marquées qui étaient presque aussi importantes que celles observées chez les souris dépourvues de récepteur des œstrogènes de type A (ERA) (46). Les souris déficientes en IGF-I- étaient stériles, et n'ont pas eu de cycle, même en réponse aux gonadotrophines ajoutées (46). Le traitement par œstradiol a induit une prolifération limitée et retardée de cellules utérines épithéliales ainsi que de la croissance utérine minimale chez ces souris, tandis que leurs utérus isolés ont augmentés normalement lorsqu'ils ont été implantés chez des souris avec IGF-I intact (47). Prises dans leur ensemble, ces observations soutiennent l'idée que l'IGF-I est un médiateur des actions de l'œstradiol sur la croissance de l'utérus mais ne fournissent pas un aperçu des mécanismes biochimiques et des processus signalant la régulation, bien que la kinase MAP et que la kinase PI-3 sont censés être les principales voies impliquées (48). Ces aspects doivent être élucidés dans l'avenir.

Une récente étude sur l'humain (49) a évalué seize femmes avec de l'endométrite chronique (une inflammation chronique de l'endomètre) et de l'infertilité. Les auteurs ont comparé tout particulièrement les profils

d'expression endométriale des gènes codant des protéines (y compris l'IGF-I) impliquées dans l'inflammation, la prolifération et les processus d'apoptose durant le moment d'implantation chez les femmes stériles diagnostiqués avec de l'endométrite chronique et chez les femmes avec un endomètre normal, en utilisant un système de Transcription Reverse - Réaction en Chaîne par Polymérase ( RT-PCR). Les résultats ont montré que le gène de l'IGF-1 a été réduit chez les femmes présentant une endométrite chronique et de l'infertilité, un élément qui pourrait expliquer la réceptivité diminuée de l'endomètre observé chez ces femmes.

En conclusion, bien qu'il y ait des éléments probants concernant l'action de la GH-IGF1 lors de l'implantation, l'information clinique sur les effets GH-IGFI sur endomètre humain est rare: la dose de traitement, la synthèse locale, et les voies moléculaires lors de l'implantation et lors des grossesses précoces méritent une attention et des études plus approfondies.

## Conclusion

Le rôle de l'HC dans la reproduction des femmes est devenu un sujet d'intérêt important au cours de la dernière décennie. L'HC est connue pour promouvoir diverses activités ovariennes telles que : la stéroïdogénèse, l'initiation de l'ovaire à la puberté, la réponse aux gonadotrophines et l'ovulation. La stimulation ovarienne est une technique de traitement contre l'infertilité féminine. Alors que la stimulation ovarienne se fait traditionnellement par les gonadotrophines, de nombreux traitements adjuvants ont essayé d'améliorer le résultat de la procédure. Il existe des preuves de l'efficacité de l'utilisation de l'HC en tant que co-traitement en cas de ROD et d'HH. Le rôle de l'HC sur l'endomètre est largement inconnu. L'expression de cette hormone dans l'endomètre humain a été récemment rapportée et testée, suggérant une implication potentielle dans les processus régulant la décidualisation endométriale. Cependant, aucune donnée n'a été publiée sur l'effet du traitement par l'HC sur le développement de l'endomètre des femmes atteintes de panhypopituitarisme. Notre étude confirme le rôle de l'HC dans la réponse ovarienne, mais aussi son action putative dans la réceptivité de l'endomètre chez les femmes atteintes de panhypopituitarisme. Malheureusement l'information clinique sur les effets du GH-IGF1 sur l'endomètre humain est rare: la synthèse locale, les voies moléculaires, le co-effet des œstrogènes-progestérone pendant l'implantation et au début de la grossesse méritent une attention toute particulière et d'autres études approfondies.

Les preuves disponibles soutiennent l'idée que la thérapie avec l'HC avant la stimulation ovarienne pourrait offrir les meilleures chances de réussite pour une grossesse, du moins dans les cas d'hypopituitarisme.

## References

- (1) Meldrum DR, Chang RJ, de Ziegler D, Schoolcraft WB, Scott RT Jr, Pellicer A. Adjuncts for ovarian stimulation: when do we adopt “orphanindications” for approved drugs? *Fertil Steril* 2009; 92:13–8
- (2) Owen EJ, West C, Mason BA, Jacobs HS. Cotreatment with growth hormone of sub-optimal responders in IVF-ET. *Hum Reprod.* 1991;6:524–28
- (3) Shaker AG, Fleming R, Jamieson ME, Yates RW, Coutts JR. Absence of effect of adjuvant growth hormone therapy on follicular responses to exogenous gonadotropins in women: normal and poor responders. *Fertil Steril* 1992 ; 58 : 919–23.
- (4) Bergh C, Hillensjö T, Wikland M, Nilsson L, Borg G, Hamberger L. Adjuvant growth hormone treatment during in vitro fertilization: a randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 1994 ; 62 : 113–20
- (5) Levy T, Limor R, Villa Y, Eshel A, Eckstein N, Vagman I et al. Another look at co-treatment with growth hormone and human menopausal gonadotrophins in poor ovarian responders. *Hum Reprod* 1993 ; 8 : 834–39.
- (6) Dor J, Seidman DS, Amudai E, Bider D, Levran D, Mashiach S. Adjuvant growth hormone therapy in poor responders to in-vitro fertilization: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Human Reprod* 1995 ;10 : 40–43
- (7) Busca M, Brigante C, Bonzi V, Gonfiantini C, Vignali M, Ferrari A. Use of growth hormone releasing factor in ovulation induction in poor responders. *J Reprod Med* 1996 ; 41 : 699–703.
- (8) Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Human Reprod* 2005 ; 20 : 2536–41

- (9) Kucuk T, Kozinoglu H, Kaba A. Growth hormone cotreatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2008 ; 25 : 123–2
- (10) Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and metaanalysis. *Human Reprod Update* 2009 ; 15 : 613–22
- (11) Kyrou, D., Kolibianakis, E. M., Venetis, C. A., Papanikolaou, E. G., Bontis, J., Tarlatzis, B. C. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 749–66
- (12) Duffy JMN, Harper K, Procter M, Hughes E. Growth hormone for IVF. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 3 : CD000099.
- (13) de Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, Chapron C. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertility Steril* 2011 ; 96 : 1069–76
- (14) Fraser HM. Regulation of the ovarian follicular vasculature. *Reprod Biol Endocrinol* 2006 ; 4 : 18
- (15) Pereira GR, Lorenzo PL, Carneiro GF, Ball BA, Goncalves PB, Pegoraro LM, et al. The effect of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) on in vitro maturation of equine oocytes. *Zygote* 2012 ; 20 : 353-60
- (16) Thompson BJ, Shang CA, Waters MJ. Identification of genes induced by growth hormone in rat liver using cDNA arrays. *Endocrinology* 2000 ; 141 : 4321–4

- (17) Sungurtekin U, Fraser IS, and Shearman RP. Pregnancy in women with Kallmann's syndrome. *Fertil Steril* 1995 ; 63 : 494 –99.
- (18) Shoham Z, Balen A, Patel A, Jacobs HS. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients. *Fertil Steril* 1991; 56 : 1048 –53.
- (19) Spitz IM, Rosen E, Ben-Aderet N, Polishuk W, Jaffe H, Bercovici B. Isolated hypogonadotropic hypogonadism: induction of ovulation with exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 1977 ; 28 : 535– 40
- (20) De Boer J, Van Der Meer M, Van Der Veen E, Schoemaker J. Growth hormone (GH) substitution in hypogonadotropic, GH-deficient women decreases the follicle-stimulating hormone threshold for monofollicular growth. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999 ; 84 : 590–95.
- (21) Homburg R, West C, Torresani T, Jacobs H. Cotreatment with human growth hormone and gonadotropins for induction of ovulation: a controlled clinical trial. *Fertil Steril* 1990 ; 53 : 254–60.
- (22) European and Australian Multicenter Study. Cotreatment with growth hormone and gonadotropin for ovulation induction in hypogonadotropic patients: a prospective, randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Fertil Steril* 1995 ; 64 : 917–23.
- (23) Gates G, Bayer S, Seibel M, Poretsky L, Flier J, Moses A. Characterization of insulin-like growth factor binding to human granulosa cells obtained during in vitro fertilization. *J Recept Signal Transduct Res* 1987 ; 7 : 885–902
- (24) Zhang X, Chen CH, Confino E, et al. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2005 ; 83 : 336–40

- (25) Grow DR, Iromloo K. Oral contraceptives maintain a very thin endometrium before operative hysteroscopy. *Fertil Steril* 2006; 85 : 204–7
- (26) Shapiro H, Cowell C, Casper RF. The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1993 ; 59 : 1055–58
- (27) Basir GS, O WS, So WW, Ng EH, Ho PC. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 ; 19 : 484–89
- (28) Weckstein LN, Jacobson A, Galen D, Hampton K, Hammel J. Low-dose aspirin for oocyte donation recipients with a thin endometrium: prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1997 ; 68 : 927–30
- (29) Check JH, Dietterich C, Lurie D, Nazari A, Chuong J. A matched study to determine whether low-dose aspirin without heparin improves pregnancy rates following frozen embryo transfer and/or affects endometrial sonographic parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998 ; 15 : 579–82
- (30) Chen MJ, Yang JH, Peng FH, Chen SU, Ho HN, Yang YS.. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *J Assist Reprod Genet* 2006 ; 23 : 337–42
- (31) Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 806–9

(32) Zinger M, Liu JH, Thomas MA. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2006 ; 15 : 442–44

(33) Tabibzadeh S. Molecular control of the implantation window. *Hum Reprod Update* 1998 ; 4 : 465–71

(34) Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in female reproduction. *J Endocrinol.* 2001;168:1-23

(35) Lobie PE, Breipohl W, Aragon JG, Waters MJ: Cellular localization of the growth hormone receptor/binding protein in the male and female reproductive system. *Endocrinology* 1990 ; 126: 2214–21

(36) Sharara FI, Nieman LK: Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in leiomyoma and surrounding myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:814–19.

(37) Tiong TS, Herington AC. Tissue distribution, characterization, and regulation of messenger ribonucleic acid for growth hormone receptor and serum binding protein in the rat. *Endocrinology* 1991 ; 129 : 1628–34.

(38) Markham KE, Kaye PL: Growth hormone, insulin-like growth factor I and cell proliferation in the mouse blastocyst. *Reproduction* 2003; 125: 327–36

(39) Sbracia M, Scarpellini F, Poverini R, Alò PL, Rossi G, Di Tondo U. Immunohistochemical localization of the growth hormone in human endometrium and decidua. *Am J Reprod Immunol* 2004 ; 51 : 112-6

- (40) Tsilchorozidou T1, Conway GS. Uterus size and ovarian morphology in women with isolated growth hormone deficiency, hypogonadotrophic hypogonadism and hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 ; 61 : 567-72
- (41) Rutanen EM. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium. Effect of intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod*. 2000 ; 15 Suppl 3 : 173-81
- (42) Tang XM , Rossi MJ, Masterson BJ, Chegini N. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-I receptors, and IGF binding proteins 1–4 in human uterine tissue: tissue localization and IGF-I action in endometrial stromal and myometrial smooth muscle cells in vitro. *Biol. Reprod* 1994 ; 50 : 1113–25
- (43) Giudice LC, Dsupin BA, Jin IH, Vu TH, Hoffman AR. Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin-like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua, *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1993 ; 76 : 1115–22
- (44) Klotz DM, Hewitt SC, Korach KS, Diaugustine RP. Activation of a uterine insulin-like growth factor I signaling pathway by clinical and environmental estrogens: requirement of estrogen receptor-alpha, *Endocrinology* 2000 ; 141 : 3430–39
- (46) Rajkumar K, Dheen T, Krsek M, Murphy LJ. Impaired estrogen action in the uterus of insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice, *Endocrinology* 1996 ; 137 : 1258–64

(46) Baker J, Hardy MP, Zhou J, Bondy C, Lupu F, Bellve AR et al. Effects of an Igf1 gene null mutation on mouse reproduction, *Mol Endocrinol* 1996 ; 10 : 903–18

(47) Sato T, Wang G, Hardy MP, Kurita T, Cunha GR, Cooke PS. Role of systemic and local IGF-I in the effects of estrogen on growth and epithelial proliferation of mouse uterus, *Endocrinology* 2002 ; 143 : 2673–79

(48) Inoue A, Takeuchi S, Takahashi S. Insulin-like growth factor-I stimulated DNA replication in mouse endometrial stromal cells. *J Reprod Dev* 2005 ; 51 : 305-13

(49) Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2013 ; 69 : 509-17

## **Remerciements**

Je tiens avant tout à remercier Dieu. Vous m'avez donné le pouvoir de croire en moi, de poursuivre mes rêves, de surmonter les obstacles, de prendre des leçons et de continuer à travailler dur.

Je fais part de tout mon respect et de ma plus profonde gratitude au Professeur Petignat (directeur de ma thèse) et le professeur Irion, qui ont cru en moi et m'ont donné la possibilité de me former dans l'un des meilleurs hôpitaux de Suisse.

J'apprécie tout particulièrement l'aide de mon merveilleux ami et enseignant depuis le début et tout au long de ma spécialité gynécologique: Dr Alexander Rozenholc. Merci pour répondre à toutes mes questions et pour ton soutien inestimable à différents niveaux. C'est quelque chose que je n'oublierai jamais. Je tiens à remercier le Dr Nicola Pluchino. Après de nombreuses heures de discussion et de « brainstorming », cet homme a élargi mes horizons et ma passion pour les sciences de la reproduction.

Mes salutations respectueuses à tout le personnel du service de gynécologie de l'hôpital universitaire de Genève qui ont su "me soutenir" durant ces 5 années.

Je remercie en particulier : Dr Isabelle Kaelin, Dr Nicole Jatrow, Dr Begoña Martinez, Dr Michal Yaron, Dr Jean Marie Wenger, Dr Jean Marie Pellegrinelli, Dr Michel Boulvain, Dr Jean Dubuisson, Dr Didier Chardonnens, Dr Philippe Brossard, Dr Pablo Cantero et Dr Michel Morales. Un grand remerciement à tous les infirmières et les sages-femmes de la maternité pour leur aide

merveilleuse pendant ma formation et bien sûr à tous mes collègues – médecins internes et chefs. J’avais Venita, Vinia et Lori près de moi. Grâce à toutes les personnes ci-dessus, je me suis senti comme à la maison, malgré le fait que je vis loin de mon pays.

Pour finir, je tiens particulièrement à remercier 7 personnes et de consacrer ma thèse à celles-ci :

Rafail Xaritini et Sisoï

My brother and ‘scientific father’ NPP

Je voudrais remercier spécialement mes parents (Athanasios et Stavroula) et mon frère (Teo) qui m’ont soutenu pendant toutes ces années et qui sont toujours restés à côté de moi à travers les étapes professionnelles les plus importantes.

