

AMENORRHEE HYPOTHALAMIQUE FONCTIONNELLE FUNCTIONAL HYPOTHALAMIC AMENORRHEA

D. BEN SALAH^{1,2,*}; F.MNIF^{1,2}; M.ELLEUCH^{1,2}; F. HADJ KACEM^{1,2}; N. CHARFI^{1,2} ET M. ABID^{1,2}

1: Service d'endocrinologie-diabétologie, CHU Hédi Chaker Sfax- Tunisie

2: Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : bs.dhoha@gmail.com

Résumé

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle est une forme d'anovulation chronique souvent en relation avec un stress intense, une perte de poids, un exercice excessif ou la combinaison de ces différents facteurs. Le diagnostic ne peut être porté qu'après exclusion des autres causes d'aménorrhée. L'évaluation se fait chez des femmes dont l'intervalle entre les règles excède 45 jours de manière persistante ou en cas d'aménorrhée > 3mois. En cas d'aménorrhée primaire, une imagerie des voies génitales est indispensable. Sur le plan thérapeutique, une prise en charge nutritionnelle visant à reprendre du poids est indispensable ainsi qu'un soutien psychologique, de préférence en thérapie comportementale. En cas d'échec, il est recommandé de prescrire un traitement comportant des œstrogènes transdermiques associés à des progestatifs oraux plutôt que des contraceptifs œstroprogestatifs. En cas de désir de grossesse, un traitement par pompe à GnRH est indiqué en première ligne.

Mots - clés: Aménorrhée; GnRH; Nutrition; Anovulation chronique.

Abstract

Functional hypothalamic amenorrhea is a form of chronic anovulation that is not due to identifiable organic causes. The diagnosis is made after excluding the anatomic or organic pathology of amenorrhea. We suggest diagnostic evaluation in adolescents and women whose menstrual cycle interval persistently exceeds 45 days and/or those who present with amenorrhea for 3 months or more. In case of primary amenorrhea, imaging of the genital tract is essential. The first therapeutic line is correcting the energy imbalance to improve hypothalamic-pituitary-ovarian axis function and a psychological support, such as cognitive behavior therapy. In case of failure we use a transdermal E2 therapy with cyclic oral progestin (not oral contraceptives or ethinyl E2). In patients wishing to conceive, after a complete fertility workup, we use treatment with pulsatile gonadotropin-releasing hormone as a first line.

Key words: Amenorrhea; GnRH; Nutrition; Chronic anovulation.

ملخص

انقطاع الطمث الوظيفي هو عبارة عن غياب الإباضة المزمن وغالبا ما يرتبط مع الإجهاد الشديد، فقدان الوزن، ممارسة الرياضة البدنية المفرطة أو مزيج من هذه العوامل المختلفة. لا يمكن إجراء التشخيص إلا بعد استبعاد الأسباب الأخرى لانقطاع الطمث. يتم إجراء التقييم عند النساء اللائي تتجاوز فترة الدورة الشهرية 45 يوماً بشكل مستمر أو في حالة انقطاع الطمث أكثر من 3 أشهر. في حالة انقطاع الطمث الأساسي، يعد تصوير الجهاز التناسلي أمراً ضرورياً. من الناحية العلاجية، يعتبر الدعم الغذائي أمراً أساسياً كذلك الدعم النفسي، ويفضل أن يكون ذلك في العلاج السلوكي. في حالة الفشل، يوصى بالعلاج باستخدام هرمون الاستروجين عبر الجلد مع البروجستين عن طريق الفم بدلاً من موانع الحمل. في حالة الرغبة في الحمل، العلاج بمضخة هرمون إفراز الغدد التناسلية ضروري.

الكلمات المفتاحية: انقطاع الطمث; هرمون إفراز الغدد التناسلية; التغذية; عدم الإباضة المزمن.

1. INTRODUCTION

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) est l'une des causes les plus fréquentes d'aménorrhée secondaire [1-3]. Elle survient lors d'un déséquilibre de la balance énergétique, et notamment lors d'une perte de poids importante, d'une restriction alimentaire ou d'une activité physique intense. Le caractère fonctionnel de cette aménorrhée dite « centrale » en fait un diagnostic d'élimination puisqu'il convient d'éliminer préalablement toute étiologie organique d'hypogonadisme hypogonadotrope acquis.

2. CONTROLE DE L'AXE GONADOTROPE CHEZ LA FEMME

La fonction endocrinienne des ovaires est sous le contrôle de l'axe gonadotrope, dont le principal régulateur est le décapeptide Hypothalamique (GnRH) [4]. Les neurones à GnRH, sécrètent la GnRH d'une façon pulsatile en réponse à différentes stimulations endogènes et exogènes. La fréquence et l'amplitude des pulses de GnRH,

véhiculés jusqu'à l'antéhypophyse par le système porte, déterminent la réponse des cellules gonadotropes antéhypophysaires (figure1).

Les mécanismes de la régulation hypothalamique de l'axe gonadotrope étaient très mal connus jusqu'à la description en 2003 du rôle majeur du système neuroendocrinien Kisspeptine/Neurokinine B (Kp/NkB), qui est un régulateur physiologique (stimulateur) essentiel des neurones hypothalamiques à GnRH [5] (figure2). Ce système régule directement le rétrocontrôle négatif et positif exercé par les stéroïdes sexuels [6], ainsi que le rétrocontrôle négatif exercé par la prolactine [7]. Il est aussi impliqué dans la régulation du contrôle métabolique (leptine) du neurone à GnRH, et le contrôle par les glucocorticoïdes (figure2).

La modulation de ce système permet l'activation de l'axe gonadotrope dès la vie prénatale, son maintien en quiescence pendant l'enfance et enfin sa réactivation définitive à partir de la puberté [5]. Il est impliqué dans certaines formes de puberté précoce (activation de l'axe gonadotrope), dans les altérations de l'axe gonadotrope observées au cours de l'AHF et l'hyperprolactinémie (inhibition de l'axe gonadotrope) [5].

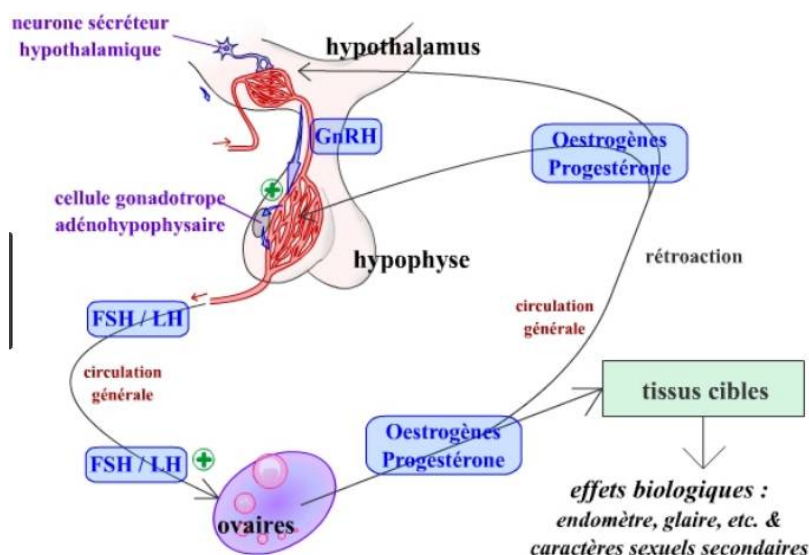


Figure 1: Contrôle de l'axe gonadotrope chez la femme

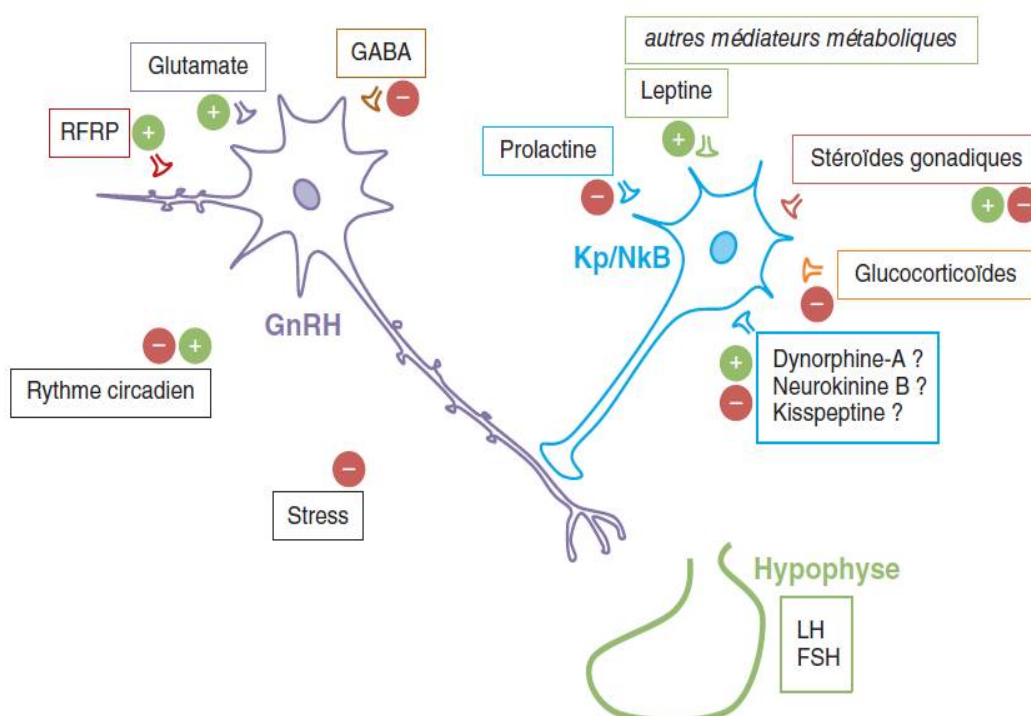


Figure 2: Régulation des neurones à GNRH par le système neuronal KP/NkB
 (+) stimulation (-) inhibition

3. L'AMENORRHEE HYPOTHALAMIQUE FONCTIONNELLE

3.1 Définition :

L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle est une forme d'anovulation chronique sans cause organique, souvent en relation avec un stress intense, une perte de poids, un exercice excessif ou la combinaison de ces différents facteurs [8].

Le terme fonctionnel implique que la correction ou l'amélioration du facteur causal rétablit une fonction ovarienne normale [8]. La cause de l'anovulation est une réduction fonctionnelle des pulses de GnRH, qui se manifeste par une baisse de la LH [9]. Le système Kp/NkB est impliqué dans la genèse et le maintien des anomalies hormonales observées dans cette pathologie (par inhibition de l'axe gonadotrope) [10].

Ses risques à court terme sont le retard pubertaire (si le facteur déclenchant débute avant la puberté), sinon l'aménorrhée secondaire et l'infertilité par anovulation [11,12].

Les conséquences à long terme ne sont que les conséquences de l'hypoestrogénie, surtout

l'ostéoporose [13-16], et en cas de grossesse, les fausses couches répétées, le retard de croissance intra-utérin, l'accouchement prématuré ou par césarienne pour souffrance fœtale.

3.2 Etiologie et physiopathologie :

Les trois principales étiologies sont :

a- Perte de poids ou restriction alimentaire:

Le fonctionnement de l'axe gonadotrope est intimement lié au statut nutritionnel, et sa régulation fait intervenir principalement la leptine mais aussi l'insuline et le système des facteurs de croissance insulinique (IGF), les systèmes dopaminergiques et opioïdes ainsi que d'autres neuromédiateurs centraux [17].

La leptine est l'hormone clé qui assure le relais entre le déficit énergétique, la masse grasse et la fonction gonadotrope. Son niveau reflète la masse des stocks énergétiques dans le tissu adipeux ainsi que les changements brutaux du bilan énergétique. Elle est corrélée au volume de la masse grasse et à l'équilibre énergétique [18]. Puisque la leptine est

l'un des stimuli du système neuroendocrinien Kp/NkB, l'hypoleptinémie qui témoigne d'un état de déficit énergétique pourrait être responsable des modifications neuroendocriniennes observées dans l'AHF (figure 2) [18].

Le fonctionnement de l'axe gonadotrope est donc plus dépendant de la balance énergétique que du poids lui-même.

b-Activité sportive excessive:

Les troubles du cycle chez les sportives varient en fonction du type de sport pratiqué et du niveau de pratique susceptible d'engendrer un déséquilibre de la balance énergétique en l'absence d'adaptation nutritionnelle suffisante. Leur prévalence atteint 4 à 79 % selon les séries [19].

Les sports les plus concernés:

-Les sports à catégories de poids, judo, karaté, boxe, lutte, haltérophilie, aviron.

-Les sports dits esthétiques où la minceur est recherchée, natation synchrone, mais aussi patinage, gymnastique rythmique

-Les sports d'endurance qui demandent légèreté et force: athlétisme, course à pied, cyclisme sur route, où le poids peut être vécu comme une limite à la performance.

Il a été constaté qu'il n'y a pas de corrélation directe entre l'intensité du sport et le volume d'entraînement d'une part et la fréquence des troubles du cycle d'autre part. Cela suggère que ce ne sont pas uniquement l'intensité ou le volume d'entraînement qui sont responsables de ces dysfonctionnements du cycle menstruel mais la composition corporelle [20]. La faible masse grasse de ces sportives est le reflet d'un déficit énergétique c'est-à-dire que la dépense énergétique liée à l'activité physique n'est pas compensée par l'apport énergétique assimilé et donc une balance énergétique négative. Cette dernière est associée à une hypoleptinémie responsable des modifications neuroendocriniennes observées dans l'AHF.

On définit alors la triade de la sportive par l'association de trouble du comportement alimentaire, trouble du cycle menstruel et densité osseuse basse [8].

c- Le stress intense:

Responsable de l'aménorrhée dite psychogène secondaire à l'activation de l'axe corticotrope qui,

à son tour, inhibe l'axe gonadotrope. À l'étage hypothalamique, la CRH inhibe la libération pulsatile de GNRH par le système Kp. À l'étage hypophysaire, les glucocorticoïdes diminuent la sensibilité de l'hypophyse à la GNRH. C'est une adaptation physiologique qui détourne l'énergie vers les systèmes nécessaires à la survie [21].

On aura aussi une adaptation de l'axe thyroïdienne pour minimiser la dépense énergétique, la TSH est normale ou basse ainsi que la T3 et la T4 [21].

3.3 Diagnostic positif:

Evaluation d'une femme ayant une aménorrhée qui pourrait être fonctionnelle :

Le diagnostic d'AHF ne peut être porté qu'après exclusion des autres causes, anatomiques ou organiques, d'aménorrhée. C'est un diagnostic d'élimination.

A part la grossesse, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et l'AHF sont les causes les plus fréquentes d'aménorrhée secondaire [8]. L'AHF représente 25-30% des aménorrhées secondaires et 3% des aménorrhées primaires.

Selon l'Endocrine Society, l'AHF est recherchée lorsque la spanioménorrhée excède 45 jours de manière persistante ou devant une aménorrhée supérieure à 3 mois [8]. Chez les adolescentes, cette condition peut être difficile à différencier de la maturation retardée de l'axe gonadotrope au cours des premières années. Cependant, plusieurs études indiquent que les cycles menstruels chez les adolescentes n'excèdent généralement pas 45 jours même pendant la première année. Tandis que les femmes avec AHF présentent généralement une aménorrhée qui excède 6 mois [8].

a. Interrogatoire :

Lorsqu'on suspecte une AHF, l'interrogatoire doit recueillir des détails précis sur l'alimentation et les éventuels troubles de l'alimentation, l'exercice et l'entraînement à l'exercice, les attitudes psychologiques: comme le perfectionnisme ou le besoin important d'approbation sociale, l'ambition et les attentes pour soi-même et les autres les fluctuations pondérales, le sommeil, les facteurs de stress, l'humeur, les troubles des règles, les fractures et l'utilisation de drogues [8].

Il faut aussi obtenir des renseignements sur les antécédents familiaux, en particulier sur les troubles de la reproduction et de l'alimentation.

L'élément le plus important de l'interrogatoire est de rechercher des changements récents des

habitudes alimentaires surtout en lipide, ainsi que l'activité physique. Ceci nous aide à calculer la disponibilité énergétique (DE). Cette dernière est définie par l'apport énergétique assimilé moins la dépense énergétique liée à la pratique sportive, c'est ainsi le total de l'apport énergétique restant pour les autres fonctions de l'organisme. Une valeur seuil de DE est nécessaire pour des cycles réguliers. Certains fixent un seuil de 30 kcal /j/kg de masse maigre sous lequel le cycle menstruel est perturbé [8].

b.Examen physique :

L'examen physique doit être complet comprenant un examen gynécologique. En cas d'aménorrhée primaire, il faut rechercher une anomalie de la perméabilité des voies génitales.

c.Bilan biologique devant toute aménorrhée qui pourrait être fonctionnelle :

Devant toute aménorrhée secondaire, il faut éliminer en premier lieu une grossesse par un dosage de la bHCG, puis compléter par une NFS, un ionogrammesanguin, une glycémie, un bilan hépatique et rénal, une VS et une CRP.

En deuxième lieu, un test au progestatif doit être pratiqué pour vérifier la survenue d'une hémorragie de privation à l'arrêt du progestatif [8]. Un test positif indique une imprégnation en estrogènes, et s'assure de l'intégrité des voies génitales (Ce test peut nous orienter en cas de doute entre une AHF et un SOPK).

Ensuite le bilan hormonal comporte obligatoirement le dosage de la FT4, TSH, prolactine, LH, FSH, œstradiol et de l'hormone antimüllérienne (AMH). On complètera par un dosage de la testostérone et de la sulfat de déhydroépiandrostérone (SDHEA) si présence des signes d'hyperandrogénie clinique et de la 17-hydroxyprogestérone si suspicion d'hyperplasie congénitale des surrénales [8].

Le profil hormonal en cas d AHF selon l'Endocrine Society [8] comporte :

- Une LH basse ou limite inférieure de la normale
- Une FSH normale (toujours > LH)
- E2 < 50 pg/mL
- Progestérone < 1 ng/ml
- Test a la GnRH : réponse conservée : ↑ de 2 à 3 fois le taux de LH et de FSH.
- Bilan thyroïdien : TSH, FT4 légèrement basse ou à la limite inférieure
- PRL : limite inférieure
- Testostérone: limite inférieure

d.Examen morphologique:

Une échographie pelvienne est nécessaire en cas de négativité du test au progestatif, voire dans certains cas une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne à la recherche d'une anomalie de la perméabilité des voies génitales [8].

Une IRM hypothalamo-hypophysaire doit être réalisée devant toute AHF associée à une histoire de céphalées sévères ou persistantes, vomissements persistants, troubles visuels, syndrome polyuropolydipsique (SPUPD), signes neurologiques de localisation, insuffisance antéhypophysaire ou une hypersécrétion hormonale à la biologie [8]. L'apport de l'IRM est discuté en l'absence de l'une des conditions précédentes.Elle sera cependant indiquée s'il n'existe pas de pathologie pouvant expliquer l'AHF (anorexie mentale, trouble de l'alimentation, perte de poids), en cas de doute sur la présence d'une hypothyroïdie centrale (TSH, FT4 basse) ou bien en cas d'antécédents de traumatisme crânien à la recherche d'une anomalie de la tige [8].

Une densité minérale osseuse (DMO) de base est nécessaire si l'aménorrhée excède 6 mois, plus tôt en cas de carence nutritionnelle sévère ou d'antécédents d'ostéoporose [8]. La perte de la DMO est plus grave en cas d'AHF par anorexie mentale ou une activité physique intense par rapport à un hypogonadisme isolé. Dans le premier cas, on aura en plus de la carence en œstrogène, un hypercorticisme, une baisse de la T3 et T4, avec un état d'hyper catabolisme [8].

3.4 Traitement :

Une hospitalisation est nécessaire en cas de bradycardie sévère, hypotension ou troubles hydro-électrolytiques, surtout chez les femmes ayant une restriction alimentaire sévère responsable d'un déficit énergétique. Le taux de mortalité dans ce cas est élevé [8].

Le premier volet thérapeutique est de corriger le déficit énergétique et d'améliorer la DE en augmentant les apports caloriques et en diminuant l'activité physique [8]. La prise en charge diététique doit être personnalisée est assurée par une diététicienne.

En cas d'activité physique, la DE peut être améliorée par le régime seul. La reprise des cycles est corrélée à l'amélioration de la DE. Le but est d'augmenter la DE à plus de 30 kcal / kg de masse maigre par jour [8,22,23], pour certains plus de 45 kcal/kg de masse maigre et par jour [20].

La première ovulation peut survenir avant la reprise des règles, et les patientes doivent être averties. L'aménorrhée peut persister un certain temps après la correction des facteurs déclenchants [8]. Une étude a démontré que le poids nécessaire pour reprendre les règles est le poids auquel l'aménorrhée apparaît plus 2kg. Il faut au moins 6 à 12 mois de poids stable pour la reprise des règles. Dans certains cas, des cycles réguliers ne reprendront jamais après la stabilisation du poids ce qui souligne l'importance des facteurs psychologiques. C'est pour cela que la prise en charge doit être multidisciplinaire, nutritionnelle (reprise du poids) et psychologique de préférence en thérapie comportementale [8].

L'utilisation d'une pilule oestroprogestative seule pour retrouver des cycles réguliers n'est pas recommandée [8]. Si une pilule oestroprogestative est utilisée pour contraception, il faut informer les patientes que les cycles artificiels provoqués par ce traitement peuvent masquer le retour de cycles spontanés, et que la perte osseuse peut se poursuivre, particulièrement en cas de déficit énergétique [8].

Il est plutôt recommandé en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques et du soutien psychologique, de prescrire un traitement hormonal comportant des œstrogènes transdermiques associés à des progestatifs oraux [8].

Il n'est pas recommandé d'utiliser les bisphosphonates, le denosumab, la testostérone, la leptine pour améliorer la DMO [8].

En cas de désir de grossesse et après un bilan complet de stérilité, il est recommandé d'utiliser la pompe à GnRH en première ligne [8]. En cas de non disponibilité de la pompe, on utilise les gonadotrophines en deuxième lieu. On peut aussi utiliser le citrate de clomifène si le taux d'œstrogènes est suffisant. Il n'est pas recommandé selon l'Endocrine Society [8] d'utiliser la kisspeptine et la leptine pour traiter l'infertilité.

Le traitement par GnRH est le plus efficace pour induire une ovulation, il induit un cycle proche du cycle physiologique avec moins de risque de grossesses multiples (3,8%). Le taux de conception est de 23% par cycle ovulatoire. Par rapport au traitement par gonadotrophines: l'incidence de grossesse après 6 mois de traitement est de 96% vs 72% [8].

L'induction de l'ovulation dans l'hypothèse d'une grossesse ne doit être envisagée que lorsque l'IMC est strictement supérieur à 18.5 kg/m², et après amélioration de la DE, du fait de l'augmentation

des risques en cas d'une grossesse dans ces conditions nutritionnelles de mort fœtale in utero, de RCUI, d'accouchement prématuré ou par césarienne[8].

4. CONCLUSION

L'AHF est l'une des causes les plus fréquentes d'aménorrhée secondaire. Elle survient lors d'un déséquilibre de la balance énergétique. C'est un diagnostic d'élimination. Le risque le plus important est l'infertilité et la perte osseuse. Le traitement est basé principalement sur la correction du déficit énergétique. L'administration pulsatile de GnRH est le meilleur traitement pour restaurer l'ovulation.

RÉFÉRENCES

- [1]. Santoro, N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11): 3281-3288.
- [2]. Couzinet, B et al. Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(2): 229-235.
- [3]. Fourman, L.T, P.K. Fazeli. Neuroendocrine causes of amenorrhea-an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(3): 812-824.
- [4]. Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, Brailly-Tabard S, SalenaveS, Chanson P et al. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *The New England journal of medicine.* 2009;360:2742-2748.
- [5]. L Maione, S Christin-Maitred, P Chanson, J Young. Control of the gonadotrope axis: new physiologic and therapeutic aspects. *Annales d'Endocrinologie.* 2017; 78: S31-S40.
- [6]. Goldsmith PC, Boggan JE, Thind KK. Estrogen and progesterone receptor expression in neuroendocrine and related neurons of the pubertal female monkey hypothalamus. *Neuroendocrinology.* 1997;65:325-334.
- [7]. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *The Journal of clinical investigation.* 2012;122:3791-3795.
- [8]. Catherine MG, Kathryn EA, Sarah LB, Jay RK, George M, Madhusmita M and al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2017; 102(5):1413-1439.
- [9]. Berga SL, Mortola JF, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P and al. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(2): 301-308.
- [10]. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF and al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2004;145(9):4073-4077.
- [11]. Pirke KM, Schweiger U, Lemmel W, Krieg JC, Berger M. The influence of dieting on the menstrual cycle of healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(6):1174-1179.

- [12]. Schweiger U. Menstrual function and luteal-phase deficiency in relation to weight changes and dieting. *Clin Obstet Gynecol.* 1991;34(1):191-197.
- [13]. Grinspoon S, Miller K, Coyle C, Krempin J, Armstrong C, Pitts S and al. Severity of osteopenia in estrogen deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):2049-2055.
- [14]. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK and al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2931-2937.
- [15]. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(10):1867-1882.
- [16]. Cohen A, Fleischer J, Freeby MJ, Mc Mahon DJ, Irani D, Shane E. Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: the experience of an osteoporosis referral center. *J Womens Health (Larchmt).* 2009; 18(1):79-84.
- [17]. Donnadieu A, Pasquier M, Meynant C, Hugues JN, Cédric-Durnerin I. Nutrition et infertilité féminine. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 2009; 44 : 33- 41.
- [18]. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Nat Acad Sci.USA* 2011 ; 108 : 6585-6590.
- [19]. De Souza MJ, Toombs RJ, Scheid JL et al. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod.* 2010;25(2):491-503.
- [20]. Maître C. Menstrual disturbances in female athletes. Diagnosis and management. *Science & Sports.* 2013 ; 28 : 97—102.
- [21]. Lachowsky M, Winaverb D. Psychogenic amenorrhea. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 45- 48.
- [22]. Maître C, Harvey T. L'aménorrhée de la sportive. *La Lettre du Gynécologue.* 2011;358-359.
- [23]. De Souza MJ, Lee D, VanHeest J et al. Severity of energyrelated menstrual disturbances increases in proportion to indices of energy conservation in exercising women. *Fertil Steril.* 2007;88(4):971- 975.