2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en ENDOCRINOLOGIE DIABÉTOLOGIE NUTRITION

EFFICACITÉ DU TRAITEMENT PAR POMPE À GNRH CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES D'AMÉNORRHÉE HYPOTHALAMIQUE

SÉGUI Anaïs
Née le 22 juin 1997 au Chesnay (78)

Sous la direction de Mme Le Professeur BRIET Claire

Membres du jury

M le Pr BOUET Pierre-Emmanuel	Président
Mme le Pr BRIET Claire	Directrice
Mme le Dr BLANQUET Mathilde	Membre
Mme le Dr FERRE L'HOTELLIER Véronique	Membre

Soutenue publiquement le :
15 janvier 2025

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée SÉGUI Anaïs
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 10/12/2024

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER
Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE
Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine

BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D’ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine

EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine

LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine

RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D’URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine

TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine

BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine

JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie

SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie

GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Merci à **mes parents** de m'avoir aidée de bien des manières depuis toujours, et surtout pendant ces années de médecine et ces deux derniers mois de finition de ma thèse. Jamais je ne leur rendrais aussi bien ce qu'ils m'ont donné. Merci **Manuela** du soutien pendant ce mois de novembre à la Rochelle. Merci à **ma famille**, à travers la France.

Je remercie le **Professeur Rodien,** chef de service du service d'endocrinologie, de m'avoir proposé ce sujet de thèse correspondant à mes intérêts et permis de le réaliser au sein de son service.

Je remercie particulièrement le **Dr Briet** d'avoir supervisé ce travail et le **Dr Blanquet** de m'avoir guidée dans ce projet. Merci à **Virginie** de m'avoir aidée dans mon recueil de données.

Merci à **tous les médecins** qui m'ont encadrée en endocrinologie au CHU de Angers, en endocrinologie au Mans, en néphrologie au Mans, en endocrinologie à Brest et en endocrino-pédiatrie à Angers.

Merci à **tous mes cointernes** que j'ai croisés dans les stages, aux côtés desquels j'ai appris, partagé, et passé de bons moments : Céline, Coralie, Alexandra, Robin, Grégoire, Malvina, Joséphine, et Lauranne, Guillaume, Louise et Elise, Théophile, Julien et Camille, Ophélie, Adèle H., Adèle B., Tatiana, Julia, Auréa et Yasmine, Romain, Marie, Natalia, Béatrice et Mathilde, Agathe et Auriane. Sans oublier Sidonie, Anthony, Olivier, Jeanne et Edith, avec qui je n'ai pas réalisé de stages tout en partageant une expérience commune.

Merci à mes **supercolocs** du Mans d'avoir égayé cet hiver 2022-2023. Merci **Chloé** de m'aider à prendre du recul et d'organiser mes idées et sentiments quand je n'y arrive pas seule.

Merci **Mathieu** du support que tu m'apportes au quotidien, pour m'avoir aidée dans les derniers rebondissements du projet de cette thèse.

Merci à **tous mes amis**, de La Rochelle (Gaga, Clara), de Poitiers-city (vous vous reconnaitrez), de Angers.

Liste des abréviations

GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
KNDy	kisspeptine-neurokinine B-dysnorphine A
FSH	Hormone de stimulation folliculaire
LH	Hormone lutéinisante
OMS	Organisation mondiale de la santé
hCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
IV	Intra veineuse
βhCG	Sous unité bêta de l'hormone chorionique gonadotrope humaine
CHU	Centre hospitalo-universitaire
IMC	Index de masse corporelle
AMH	Hormone anti-müllérienne
TSH	Thyréostimuline – thyroid-stimulating hormone
T4L	Thyroxine libre
ACTH	Adreno-corticotropic hormone
IGF1	Insulin growth factor 1
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
FCS	Fausse couche spontanée
GEU	Grossesse extra-utérine
OPK	Ovaires polykystiques
GH	Growth hormone
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
IVG	Interruption volontaire de grossesse
KNDy	kisspeptine-neurokinine B-dysnorphine A
FSH	Hormone de stimulation folliculaire
LH	Hormone lutéinisante
OMS	Organisation mondiale de la santé
hCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
IV	Intra veineuse
βhCG	Sous unité bêta de l'hormone chorionique gonadotrope humaine
CHU	Centre hospitalo-universitaire
IMC	Index de masse corporelle

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

INTRODUCTION

1. L'axe gonadotrope
2. Les différentes causes d'infertilité
3. Conséquences de l'anovulation de type 1
4. Prise en charge de l'anovulation de type 1
5. La maturation folliculaire par pompe à GnRH
6. Objectif de l'étude

MÉTHODES

1. Design
2. Patientes
3. Pompes
4. Pose de la pompe et suivi de l'induction
5. Induction de l'ovulation
6. Soutien de la phase lutéale
7. Suivi de la grossesse et accouchement
8. Critères de jugement
9. Recueil de données
10. Analyses des données

RÉSULTATS

1. Caractéristiques des patientes
2. Suivi
3. Descriptions des méthodes d'induction et de soutien
4. Ovulation, grossesse et naissance
5. Absence de grossesse
6. Analyses univariées

6.1. Design de l'induction

6.2. Naissances vivantes

6.3. Fausses couches

6.4. Stimulations multifolliculaires

7. Analyses multivariées

DISCUSSION ET CONCLUSION

1. Population
2. Ovulation et grossesse
3. Echec de la pompe à GnRH
4. Facteurs influençant les issues d'une induction par administration pulsatile de GnRH

4.1. Naissances vivantes

4.2. Fausses couches

4.3. Stimulations multifolliculaires

5. Absence de soutien de la phase lutéale
6. Issues des naissances
7. Limites de l'étude
8. Conclusion

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

Résumé

L'aménorrhée hypothalamique est une pathologie fréquente, concernant jusqu'à 21% des causes d'infertilité pour l'aménorrhée fonctionnelle. Depuis les années 1980 les pompes à GnRH permettent une stimulation quasi physiologique des cellules gonadotropes hypophysaires chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique, dans le cadre d'un désir de grossesse.

L'objectif de travail est d'étudier l'efficacité des pompes à GnRH pour l'obtention d'une naissance vivante, et de rechercher des facteurs influençant les issues d'une induction par GnRH.

Les données des patientes ayant eu une induction de l'ovulation par pompe à GnRH entre 2003 et 2024 au CHU d'Angers ont été colligées et analysées de façon rétrospective : âge, IMC, diagnostic, nombre de prise en charge et de cycle par pompe, posologie des pulses, méthode d'induction de l'ovulation et soutien de la phase lutéale, diagnostic de grossesse, issues de la grossesse.

43 patientes ont été inclues, 37 dossiers ont été étudiés. Les patientes avaient un âge médian de 29 ans [27-33]. 66 prises en charge par pompe à GnRH ont été réalisées, soit 223 cycles. 21 patientes ont bénéficié de 2 de prises en charge ou plus.

Les pompes à GnRH sont une méthode très efficace pour les patientes ayant une aménorrhée hypothalamique, avec l'obtention de 53 grossesses (23,8% des cycles) après un nombre médian de 3 cycles (2-4). 80.3% des cycles aboutissent à une ovulation et 22% à une naissance vivante avec 49 naissances dans ce travail dont 3 grossesses multiples (5,6% des grossesses). Le taux de fausses couches spontanées est de 11,3%, des résultats concordants avec les données de la littérature.

L'élévation de l'oestradiolémie $\geq$ 150 ng/l et le praticien sont significativement liés à l'obtention d'une naissance vivante en analyses multivariées. En analyses univariées l'âge, la pathologie, le taux d'œstradiol, de progestérone et la posologie de GnRH sont liés au risque de fausse couche, et les stimulations multifolliculaires sont impactées par un aspect d'ovaires polykystiques ou le syndrome des ovaires polykystiques, et le taux de progestérone.

En conclusion, les pompes à GnRH sont une technique de stimulation de l'ovulation efficace dans l'aménorrhée hypothalamique. La particularité de ce travail repose sur l'absence de soutien de la phase lutéale dans un tiers des cycles, n'impactant pas l'obtention d'une naissance vivante.

INTRODUCTION

1. L'axe gonadotrope

Le système hypothalamo-hypophysaire-ovarien comprend les cellules à GnRH de l'aire pré optique de l'hypothalamus, sous contrôle des neurones KNDy secrétant la kisspeptine. Ces cellules à GnRH libèrent de façon pulsatile la GnRH, qui stimule à son tour les cellules hypophysaires gonadotropes, entrainant la sécrétion de FSH et LH, appelées les gonadotrophines.

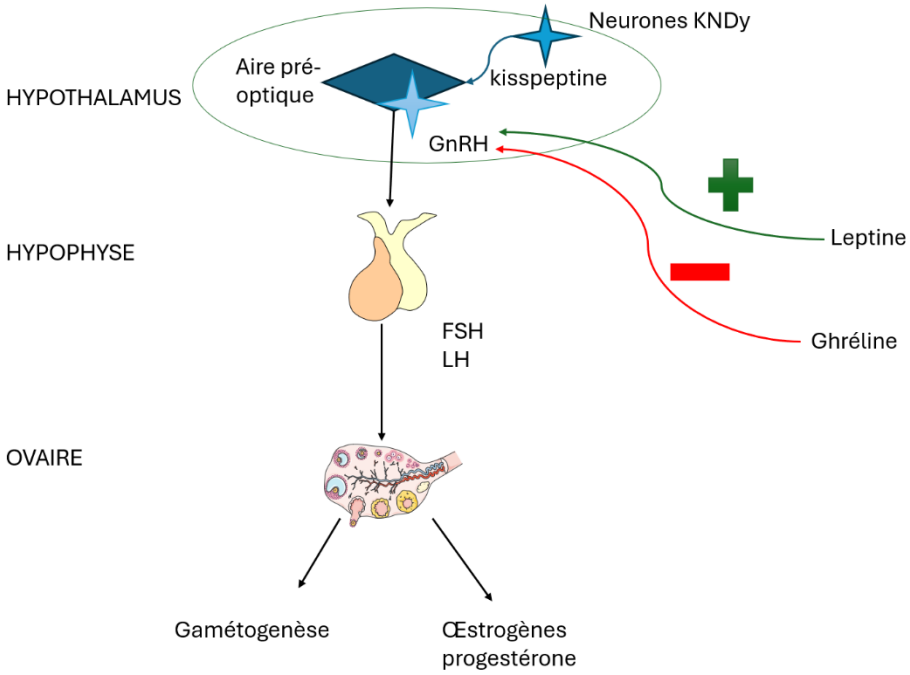

Figure 1. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien

Un taux adéquat de LH et FSH permet de maintenir une folliculogenèse et une sécrétion d'œstradiol par les ovaires (1).

D'autres facteurs hormonaux jouent un rôle dans le bon fonctionnement de cet axe. La leptine, une hormone anorexigène produite par les adipocytes, et la ghréline, hormone orexigène sécrétée par l'estomac, sont des indicatrices de la disponibilité énergétique de l'organisme. La leptine accélère la sécrétion pulsatile de GnRH et stimule donc la production de LH et la FSH (2), alors que la ghréline diminue la pulsatilité des gonadotrophines (3).

2. Les différentes causes d'infertilité

L'infertilité est définie comme l'échec d'obtention d'une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés.

La prévalence d'infertilité dans le monde tend à augmenter, puisque dans les années 1990, elle était estimée entre 8 et 12% (4) aux Etats Unis, puis 12,6% dans le monde dans les années 2010 (5). En 2018, l'infertilité concernait 8 à 12% des couples en âge de concevoir dans le monde. Enfin, une étude de 2023 de l'OMS révèle quant à elle que ce pourcentage atteint 17,5% soit 1 personne sur 6 dans le monde (6).

Parmi les couples infertiles, les causes féminines sont les plus fréquentes (de 50 à 65% des cas) (7).

Au sein des causes d'infertilité chez les femmes. Les anovulations sont la cause d'infertilité la plus commune. Parmi les étiologies, on retrouve les aménorrhées hypothalamiques ou hypophysaires, que l'OMS classe en cause d'anovulation de type 1, « anovulation par hypogonadisme hypogonadotrope » caractérisée par une diminution de la concentration d'œstradiol associée à une diminution du taux de FSH et de LH.

Les autres types d'anovulation sont l'anovulation normogonadotrope normooestrogénique comme le syndrome des ovaires polykystiques (anovulation de type 2), l'anovulation hypergonadotrope hypoestrogénique comme l'insuffisance ovarienne prématurée (anovulation de type 3) et l'anovulation en lien avec une hyperprolactinémie (anovulation de type 4).

Il existe d'autres étiologies d'infertilité avec ovulation : l'endométriose, les adhésions pelviennes, les obstructions tubaires, ou d'autres anomalies tubaires ou utérines (8).

Cette thèse concerne les patientes atteintes d'anovulation par hypogonadisme hypogonadotrope d'origine hypothalamique.

L'infertilité par hypogonadisme hypogonadotrope représente une étiologie complexe et regroupant diverses pathologies d'origine hypothalamique ou hypophysaire.

Les étiologies hypothalamiques sont schématiquement réparties en 2 groupes : génétiques comme le syndrome de Kallman (avec les mutations KAL1, FGF, SOX10, PROK2…) ou liées à d'autres mutations (KISS1, KISS1R, TCAR3…) (9) ; et les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles, qui sont les plus fréquentes (jusqu'à 21% dans certaines séries (10)).

L'aménorrhée fonctionnelle est définie comme une absence de menstruations pendant plus de 6 mois en l'absence de troubles organiques, liée à un stress psychologique, ou plus fréquemment à un déficit énergétique (déficit en calories ou en masse grasse, activité physique intensive, maladie chronique). Dans ces situations, la leptine stimulant la GnRH est diminuée, ceci associé à un effet inhibiteur de la ghréline qui s'élève (3).

3. Conséquences de l'anovulation de type 1

Les conséquences de l'hypogonadisme hypothalamique sont multiples, et variables selon l'âge d'apparition : impubérisme, retard pubertaire, ostéopénie ou ostéoporose fracturaire ou non, maladies cardiovasculaires et surtout l'infertilité.

En l'absence de désir de fertilité, traitement de l'insuffisance gonadotrope chez l'homme et la femme repose sur la substitution des hormones sexuelles périphériques : testostérone et oestroprogestatifs (11).

4. Prise en charge de l'anovulation de type 1

Le désir de grossesse chez ces patientes nécessite une prise en charge particulière, qui a évolué depuis les années 1980.

Chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique, il existe plusieurs méthodes pour stimuler une ovulation : une substitution en gonadotrophines avec injection sous cutanée de FSH associée à une injection d'hCG ou de LH recombinante, ou bien une substitution avec de la GnRH recombinante, administrée de façon pulsatile, utilisée depuis les années 1980 (12,13).

En 1993, KA. Martin et al (14) décrit une méthode d'injection de GnRH par voie IV, en comparaison à l'injection de gonadotrophines, avec une chance cumulée de conception plus importante pour l'induction par GnRH IV (96% vs 72%) et une moindre risque de grossesse gémellaire ($\geq$ 2 follicules dans 18,9% des inductions par GnRH vs 47,6% des inductions par gonadotrophines).

Aujourd'hui, la méthode d'injection pulsatile de GnRH est reconnue comme la plus appropriée par de nombreuses études pour les aménorrhées hypothalamiques. En effet, les taux de grossesses à terme est plus important par rapport aux injections de gonadotrophines (78.6% d'ovulation, 26.9% de grossesse pour les pompes à GnRH versus 56.6% d'ovulation et 7.6% de grossesses pour les gonadotrophines dans une autre étude portant sur des patientes en aménorrhée fonctionnelle avec un aspect d'OPK (15)), avec un moindre risque de grossesses multiples (16).

L'injection de GnRH comprend 2 techniques : la voie IV et la voie sous cutanée. Une étude rétrospective multicentrique de 2006 de Christin Maitre et al révèle un taux de grossesse significativement plus élevée par la voie sous cutanée atteignant 78,4% vs 59,4% avec la voie IV (17). Inversement, une métanalyse de 2018 sur 35 études montre un taux d'ovulation plus élevé en cas de voie IV (88,81%) que la voie sous cutanée (78,43%), mais plus pratique pour les patientes (16).

5. La maturation folliculaire par pompe à GnRH

Le schéma d'induction de l'ovulation par GnRH sous cutanée repose classiquement par un pulse toutes les 90 minutes de 5 à 20 µg de GnRH recombinante, administré par une pompe patch sur la peau, changée toutes les 72 heures (18).

Comme dans les autres méthodes d'induction de l'ovulation, il est effectué des contrôles biologiques : βhCG en début de cycle pour s'assurer de l'absence de grossesse, puis œstradiol, LH, et progestérone. Des échographies régulières sont réalisées pour suivre l'évolution en nombre et en taille des follicules, et l'épaisseur de l'endomètre.

Une fois des seuils d'œstradiol et/ou de croissance folliculaire atteints, il existe deux possibilités pour l'ovulation, selon les pratiques :

- induire l'ovulation par injection d'un stylo d'Ovitrelle® 250 µg (ou 1500U d'hCG avant l'utilisation de l'Ovitrelle®).
- attendre l'ovulation spontanée

Le soutien de la phase lutéale s'effectue soit par trois injections d'Ovitrelle® (ou 1500U d'hCG) à 72 heures d'intervalle, soit par le maintien de la pompe, soit par l'administration de progestérone par voie intravaginale pendant 14 jours (18) (jusqu'au dosage des βhCG).

A la suite de cette phase de soutien de la phase lutéale, le dosage des βhCG est réalisé pour confirmer ou non la grossesse.

6. Objectif de l'étude

L'induction de l'ovulation par pompe à GnRH pour les aménorrhées hypothalamiques est utilisée au CHU d'Angers depuis 2003.

L'objectif de cette étude est d'étudier l'efficacité à Angers des pompes à GnRH pour l'obtention d'une grossesse, d'analyser s'il existe des facteurs influençant l'issue du traitement.

MÉTHODES

1. Design

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique réalisée depuis les données du service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition du CHU de Angers, et le cabinet d'endocrinologie du Dr Blanquet à Angers entre 2003 et 2024, soit sur vingt et un ans.

2. Patientes

Les critères d'inclusion de cette étude étaient d'avoir bénéficié de la pose d'une pompe à GnRH dans un but de procréation. Ont été exclues les patientes ayant une pompe à GnRH comme test diagnostic sans objectif de grossesse.

Les caractéristiques des patientes étaient recueillies à partir des comptes rendus de consultation ou d'hospitalisation : âge, IMC, diagnostic initial, infertilité secondaire, antécédents notables.

Les caractéristiques suivantes des cycles ont été analysées : taux d'œstradiol, de progestérone, taille du follicule et de l'endomètre du dernier contrôle de stimulation, posologie et fréquence du pulse, induction d'ovulation, méthode de soutien de la phase lutéale, praticien référent et lieu du suivi.

Sur le plan biologique, il a été recueilli les taux de FSH, LH, œstradiol, testostérone, progestérone, AMH, inhibine B, TSH, T4, IGF1, cortisol, et prolactine.

En cas d'échec de pompe à GnRH, l'utilisation d'un autre traitement était notée.

3. Pompes

La pompe utilisée était une pompe Lutrepulse® commercialisée par Ferring. Il s'agissait d'une pompe patch changée toutes les 72 heures. Le réservoir se rempli avec de la GnRH de synthèse Lutrelef®. Les patientes étaient éduquées au changement de pompe

et remplissage du réservoir par les infirmières de consultation d'endocrinologie. L'utilisation s'effectuait selon les recommandations du laboratoire. La télécommande était réglée par les infirmières de consultation d'endocrinologie.

4. Pose de la pompe et suivi de l'induction

Le suivi de l'induction était biologique avec prélèvement de la LH, œstradiol, progestérone pendant l'induction, et βhCG avant et à la fin du cycle ; ainsi qu'échographique pour connaitre l'aspect et la taille de l'endomètre, ainsi que le nombre et la taille des follicules. Le suivi biologique et échographique était réalisé soit au CHU de Angers (maternité et laboratoire du CHU), soit en ville pour les patientes du Dr Blanquet.

La fréquence des suivis différait selon le suivi au CHU ou au cabinet du Dr Blanquet.

Au CHU de Angers, les patientes bénéficiaient d'un prélèvement et d'une échographie le même jour dans le service de procréation médicalement assistée, puis étaient appelées ou vues par les infirmières d'endocrinologie pour leur donner la date du prochain rendez-vous, en accord avec le médecin référent. Les prélèvements et échographies étaient renouvelés jusqu'à 9 fois avant l'induction. Quand le suivi s'effectuait au cabinet du Dr Blanquet, le premier rendez-vous comprenait la synthèse du bilan biologique et la réalisation de l'échographie à J7-J8 en moyenne après la pose de la pompe, puis était renouvelé selon résultats.

Les patientes se voyaient prescrire du Climaston® 2/10 mg entre 2 cycles en l'absence de croissance folliculaire.

5. Induction de l'ovulation

L'induction de l'ovulation, quand elle était effectuée, comprenait une injection intramusculaire de choriogonadotropine humaine urinaire 1500U avant 2017 puis 1 stylo de 250 µg de choriogonadotropine recombinante alfa (Ovitrelle®) après 2017.

La décision d'induction d'ovulation se prenait en cas d'oestradiolémie ≥ 150 ng/l et / ou de follicule ≥ 17 mm.

Il n'y avait pas d'induction d'ovulation :

- en cas d'ovulation spontanée définie par un taux de progestérone > 1 µg/l,
- en cas d'absence de croissance folliculaire défini par un taux d'œstradiol bas et l'absence de follicule mature
- en cas stimulation multifolliculaire, en suivant un algorithme interne au CHU (figures 1 et 2), ou à la discrétion du médecin référent, en accord avec la patiente, en fonction de l'âge et du désir de grossesse multiple.

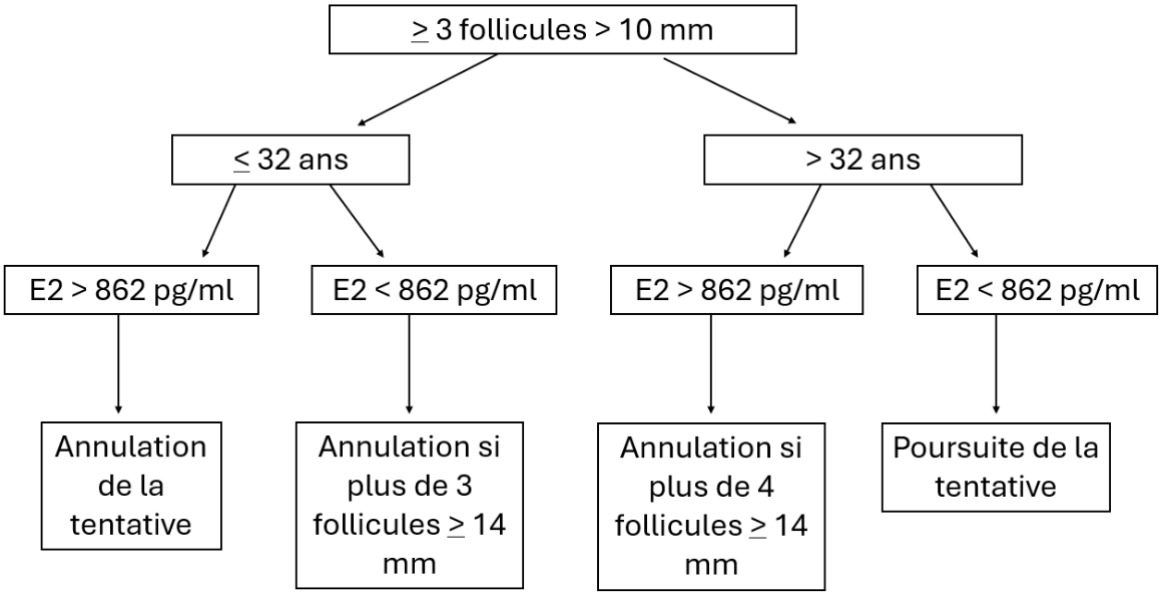

Figure 2. Algorithme de stimulation multifolliculaire jusqu'en 2022

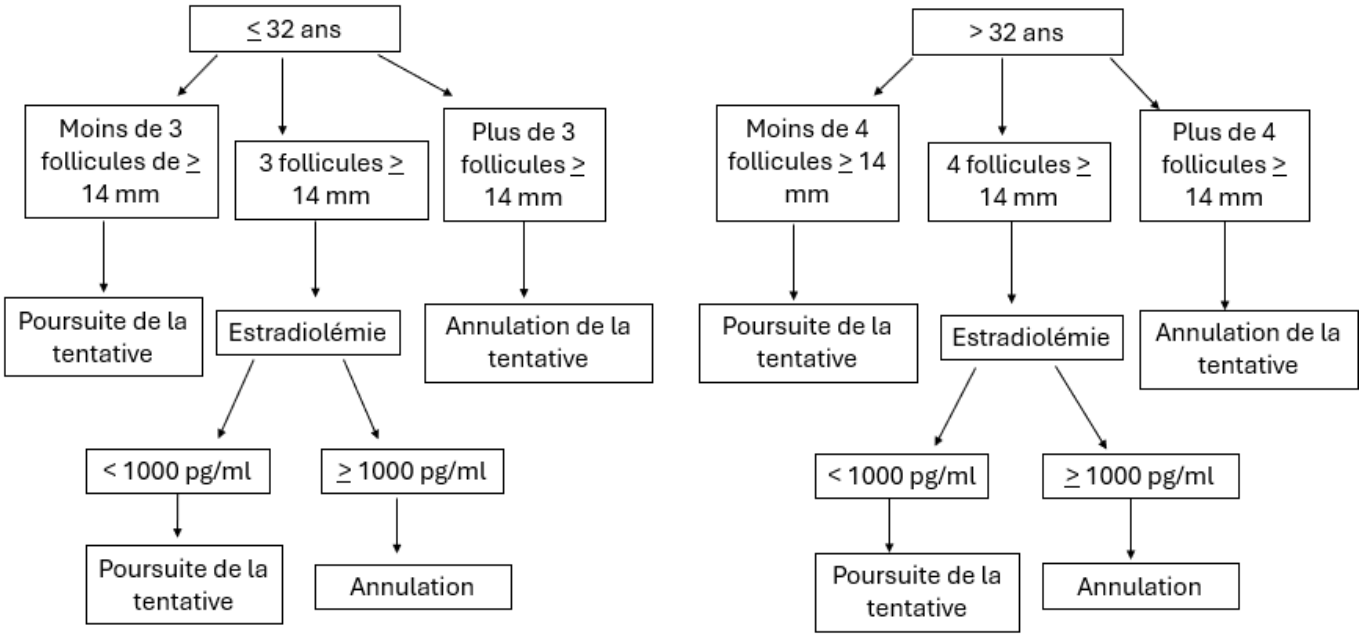

Figure 3. Algorithmes de stimulation multifolliculaire après 2022

6. Soutien de la phase lutéale

Le soutien de la phase lutéale, lorsqu'il était effectué, consistait en 3 injections à 72h d'intervalle d'une ampoule de 1500 UI d'hCG, ou 80 µg d'Ovitrelle® (8 « clics » de stylo), ou par progestérone intravaginale, selon la synthèse des pratiques de Gronier et al (18).

7. Suivi de la grossesse et accouchement

Le suivi de la grossesse ainsi que le lieu de naissance était choisie par la patiente. Les issues de grossesses étaient recueillies rétrospectivement.

8. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est composite comprenant le taux de grossesse par cycle défini sur la positivité des βhCG sanguins, et le taux de naissances vivantes.

Les critères de jugements secondaires sont le nombre de cycle pour obtenir une grossesse, le taux de FCS, le taux de GEU, le taux de grossesse gémellaire, et le taux d'ovulation par cycle.

Dans un second temps, les taux de naissances vivantes, de fausses couches et stimulations multifolliculaires ont été analysées selon l'IMC, les taux initiaux de FSH, LH et œstradiol, le lieu du suivi (cabinet du Dr Blanquet ou CHU), l'obtention d'un follicule, d'une œstradiolémie et d'un endomètre à l'objectif ($\geq$ 7 mm), ainsi que la valeur de progestérone lors de la maturation folliculaire, et la posologie des pulses.

Les taux de grossesse et de naissances vivantes étaient également analysés selon l'ovulation (induite ou spontanée), et la méthode de soutien de la phase lutéale.

L'atteinte de la une maturation folliculaire était définie :

- Soit par la décision d'induire l'ovulation par le praticien ou de surveiller la survenue d'une grossesse en cas d'ovulation spontanée
- Soit par la présence d'un follicule $\geq$ 17 mm, ou d'une œstradiol $\geq$ 150 ng/l dans les stimulations multifolliculaires (sans volonté de grossesse en raison du risque de grossesse multiple).

Enfin, le sous-groupe des stimulations multifolliculaires comprenait les stimulations multifolliculaires selon les algorithmes du CHU (figures 1 et 2), et les stimulations à risque de grossesses multiples ayant entrainées un abandon du cycle.

9. Recueil de données

Les données étaient recueillies sur une base de données anonymisée conformément aux recommandations de la commission nationale informatique et liberté (numéro d'enregistrement ar23-0125v0). Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du CHU d'Angers (numéro 2022-163).

Les caractéristiques des patientes ont été recueillies du service d'endocrinologie du CHU de Angers, et du cabinet du Dr Blanquet.

Les données ont été collectées par lecture des dossiers médicaux, échanges avec les médecins responsables et par appel des patientes pour les données manquantes sur les issues de grossesses notamment lorsque l'accouchement n'avait pas eu lieu au CHU.

10. Analyse des données

Les médianes et écarts types des dosages hormonaux initiaux ont été calculés avec le logiciel Excel.

Les données ont été analysées via le logiciel Rstudio pour les descriptions des caractéristiques des patientes, et des cycles, et les analyses univariées et multivariées.

Les analyses univariées des variables qualitatives ont été réalisées avec le test de Fisher en cas d'effectif inférieur à 5 et avec le test de X^2 d'effectif supérieur 5, et le test de Kruskal pour la comparaison globale des caractéristiques des praticiens.

Les analyses univariées des variables quantitatives ont été analysées avec le test de Wilcox Mann Whitney, car elles avaient une distribution non normale.

Les analyses multivariées ont été réalisées via la méthode de régression logistique bivariée.

Les statistiques ont été calculées parmi tous les cycles pour l'obtention d'une naissance vivante, d'une fausse couche et d'une stimulation multifolliculaire. L'obtention d'une naissance vivante a également été analysée dans le groupe des cycles ayant aboutis à une maturation folliculaire.

Enfin l'obtention d'une grossesse et d'une naissance vivante selon le design (mode d'ovulation et soutien de la phase lutéale), a été calculée sur les cycles ovulatoires.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques des patientes

Sur 4362 patientes, 6 patientes ont été exclues, dont les raisons sont décrites dans le flow chart (figure 4). A noter qu'une patiente avait bénéficié de la pose d'une pompe à GnRH à la clinique de l'Anjou, ayant aboutie à une fausse couche sur môle hydatiforme en 3 cycles, puis de 3 cycles au CHU. Les 3 cycles effectués à la clinique de l'Anjou n'ont pas été pris en compte dans cette thèse en raison de données manquantes.

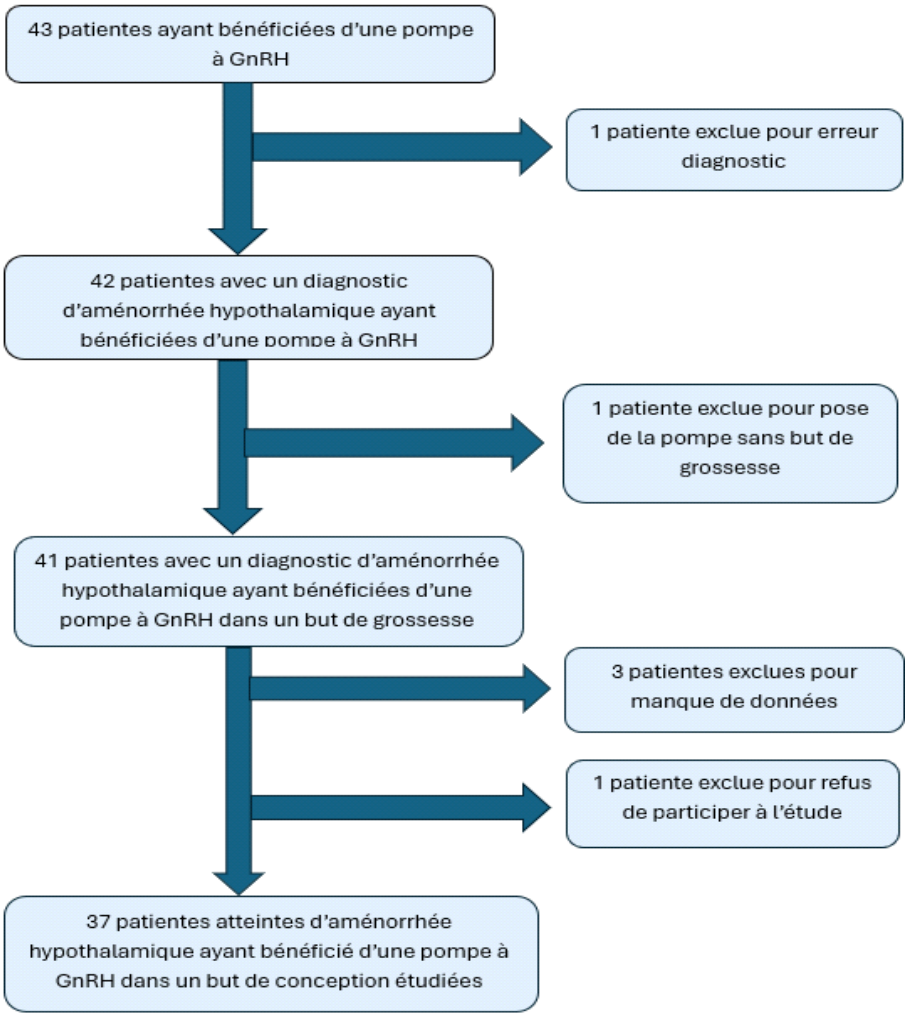

Figure 4. Flow Chart décrivant l'inclusion des patientes de l'étude

Tableau I. Description des 37 patientes
L'âge et l'IMC sont exprimés en médiane avec interquartile et pour tous les cycles.
Les autres paramètres sont exprimés en effectif et pourcentage.
Le diagnostic initial, et l'infertilité secondaire sont décrits pour le 1e cycle.
IMC : indice de masse corporelle, OPK : ovaires micropolykystiques,
IVG : interruption volontaire de grossesse, FCS : fausse couche spontanée

Caractéristiques	N=37
Age à la pose [années]	29 [27-33]
IMC [kg/m^2]	18,8 [17,6-22,3]
Diagnostic n (%)	
Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle	23/37 (62,2)
Aménorrhée hypothalamique congénitale	3/37 (8,1)
Aménorrhée hypothalamique d'origine inconnue	3/37 (8,1)
Aménorrhée hypothalamique avec aspect OPK	8/37 (21,6)
Infertilité secondaire (IVG, FCS, accouchement) n (%)	6/37 (16,2)
Nombre de prises en charge par patiente n (%)	
Une	16/37 (43,2)
Deux	15/37 (40,5)
Trois	5/37 (13,5)
Cinq	1/37 (2,7)

Pendant la période d'étude de vingt et un an, parmi les 37 patientes étudiées, on dénombre un total de 66 prises en charge.

La majorité des patientes avait bénéficié d'une prise en charge pour un diagnostic d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (62,2%).

Les patientes avaient un âge médian à 29 ans [27-33] et un IMC à 18,8 kg/m² [17,6-22,3].

Dix-neuf patientes avaient des antécédents notables. Une patiente avait un panhypopituitarisme, évoqué secondaire à un kyste de la poche de Rathke.

Huit patientes avaient une pathologie chronique : diabète de type 1, sclérose en plaques découverte sur une IRM hypophysaire, connectivite, spondylarthrite ankylosante une maladie de Crohn, une séroposivité au VIH, et une connectivite. Une patiente avait un antécédent de déficit somatotrope non retrouvé à l'âge adulte.

Quatorze patientes avaient un antécédent d'anorexie mentale ou restriction alimentaire ancienne ou actuelle.

Il a été trouvé un microincidentalome hypophysaire sur l'IRM d'une patiente et un kyste de la poche de Rathke sur l'IRM d'une autre patiente, estimés pour les deux images sans lien avec la pathologie.

Six patientes avaient un antécédent d'infertilité secondaire, soit 16,2%.

Les valeurs initiales du bilan hormonal d'infertilité se trouvent dans le tableau II.

Tableau II. Dosages hormonaux initiaux des 37 patientes

Hormones	Médiane (IQ)	N/total
LH [U/L]	1,5 (0,5-3,3)	37/37
Pic LH [U/L] *	19,5 (12,1-31,8)	14/37
FSH [U/L]	4,9 (2,3-7,3)	37/37
Pic FSH [U/L] *	14,7 (11,9-17)	14/37
Œstradiol [ng/l]	20 (13,5-40)	37/37
Progestérone [µg/l]	0,3 (0,2-0,7)	18/37
AMH [ng/ml]	1,76 (0,7-4,2)	16/37
Inhibine B [pg/ml]	22,5 (13,8-43,9)	8/37
Testostérone [nmol/l]	0,87 (0,54-1,3)	31/37
Prolactine [ng/ml]	1,76 (5,6-13,2)	34/37
TSH [mU/L]	1,5 (1,12-2,1)	35/37
T4 [pmol/L]	12,15 (10,9-13,8)	26/37
Cortisol [µg/l]	158,8 (141-192)	22/37
Pic cortisol [µg/l] **	254 (230-269)	11/37
ACTH [ng/l]	18 (8-22,8)	18/37
IGF1 [ng/ml]	167 (118,8-199,1)	21/37

* après stimulation par test à la LHRH

** après stimulation par test au Synacthène

2. Suivi

Toutes les patientes ont bénéficié de la pose de pompe au CHU de Angers, dans le service de consultation d'endocrinologie, puis le suivi était effectué dans le service d'endocrinologie du CHU de Angers pour 172 cycles (77,1%) ou bien au cabinet du Dr Blanquet pour 51 cycles (22,9%). A noter qu'une patiente a bénéficié d'un suivi au CHU de Angers (9 cycles), puis 10 ans après au cabinet du Dr Blanquet (5 cycles). Un total de 223 cycles a été analysé.

3. Description des méthodes d'induction et soutien

La dose médiane de GnRH était de 10 µg [10-15] avec un pulse toutes les 90 minutes, sauf une patiente qui avait un pulse toutes les 120 minutes.

186 cycles ont atteint une maturation folliculaire, permettant une ovulation spontanée (21 cycles) ou induite (158 cycles), soit 179 cycles ovulatoires.

Tableau III. Ovulation et soutien de la phase lutéale
La posologie des pulses ainsi que le nombre de cycle sont exprimés en médiane. Les autres paramètres sont exprimés en effectif et pourcentage.
GnRH : *gonadotropin releasing hormone*
hCG : *human chorionic gonadotropin*

	N/total
Nombre de cycle	223
Nombre de cycle par pompe	3 [2-4]
Posologie du pulse de GnRH [µg]	10 [10-15]
Maturation folliculaire n (%)	186/223 (83,4)
Ovulation induite par hCG	158/186 (84,5)
Ovulation spontanée	21/186 (11,8)
Stimulation multifolliculaire sans ovulation	7/186 (3,7)
Soutien de la phase lutéale n (%)	177/223 (79,4)
hCG ou Ovitrelle®	58/177 (32,8)
Progestérone intravaginale	61/177 (34,4)
Pas de soutien	58/177 (32,8)

Dans ces maturations folliculaires, sont inclus les maturations multifolliculaires (9 cycles), dont deux ont atteint une ovulation spontanée, mais aucun soutien de la phase lutéale n'a été effectué en raison du risque de grossesse multiple.

Parmi les 158 cycles dont l'ovulation a été induite par une injection d'hCG, 57 (36,1%) ont bénéficié d'un soutien de la phase lutéale par hCG, 53 (33,5%) par progestérone intravaginale et 48 (30,4%) n'ont pas eu de soutien de la phase lutéale.

Parmi les 21 ovulations spontanées, deux ont eu lieu lors d'une stimulation multifolliculaire, donc n'ont pas eu de soutien de la phase lutéale. Un soutien de la phase lutéale a été réalisé 8 fois (38,1%) par progestérone intravaginale, 1 fois (4,8%) par injections d'hCG et dans 10 (47,6%) il n'y a pas eu de soutien de la phase lutéale.

37 cycles n'ont pas atteint la maturation folliculaire soit 16.6% des cycles.

4. Ovulation, grossesse et naissance

Tableau IV. Grossesses et naissances
Le nombre de cycle est exprimé en médiane et interquartile. Le reste des données est exprimé en effectif et pourcentage. Les grossesses multiples sont comptées par paire de jumeaux, et les naissances vivantes sont comptées par jumeau en cas de grossesse multiple.

	N/total
Grossesses n (%)	53/223 (23,8)
Grossesse multiple n (%)	3/53 (5,6)
Fausses couches n (%)	6/53 (11,32)
GEU n (%)	1/53 (1,89)
Naissances vivantes n (%)	49/223 (21,97)
Nombre de cycle médian pour obtenir une grossesse	3 [2-4]
Grossesse cumulée par patiente n (%)	34/37 (91,89)
Grossesse cumulée par prise en charge n (%)	53/66 (80,3)

Le taux d'ovulation par cycle est de 80,3% (179/223).

Le taux de grossesse par cycle est de 23,8% avec 53 grossesses obtenues, et de 29,6% (53/179) en cas d'ovulation.

Le taux de naissances vivantes par cycle est de 22% avec 49 naissances. Le taux de naissances vivantes par ovulation est de 27,4% (49/179).

Il y a eu 6 (11,3%) fausses couches spontanées et une (1,9%) grossesse extra utérine.

On dénombre 3 grossesses gémellaires (5,6%).

Parmi les issues de grossesses (hors FCS), on notait six naissances prématurées, toutes en lien avec une grossesse gémellaire. Parmi les complications de grossesse, on dénombre donc une grossesse extra-utérine, une HTA gravidique, une prééclampsie (une des grossesses gémellaires), 3 diabètes gestationnels, et 2 menaces d'accouchement prématuré.

Sur les données de naissances vivantes obtenues, le terme moyen était de 40SA (38+2-40), le poids médian de 3000g (2800-3200).

Deux jumeaux sont nés hypotrophes (1850g et 1030g) et un nouveau-né est né avec une malformation fœtale (pied bot).

5. Absence de grossesse

170 cycles n'ont pas abouti à une grossesse soit 76,2% des cycles. Sur 179 cycles ovulatoires, 126 cycles n'ont pas abouti à une grossesse, soit 70,4%.

Treize prises en charge sur les 66 demandes n'ont pas abouti à une grossesse soit 19,7% des demandes.

Parmi les trois patientes n'ayant jamais obtenu de grossesse, deux patientes ont bénéficié d'un autre traitement avec succès (une insémination intra-utérine, et une insémination artificielle avec sperme du conjoint), et une patiente a été adressée au service de PMA sans prise en charge au moment de l'écriture de ce travail.

6. Analyses univariées

6.1. Design de l'induction

Sur les 179 cycles ovulatoires, le mode d'ovulation (spontanée ou induite) n'impacte pas l'obtention d'une grossesse ($p = 0.19$), tout comme la méthode de soutien de la phase lutéale (injections d'hCG, progestérone intravaginale, absence de soutien) avec $p = 0.64$. Ces résultats non significatifs sont également retrouvés concernant l'obtention d'une naissance vivante, avec $p = 0.14$ selon le mode d'ovulation et $p = 0.41$ pour la méthode de soutien de la phase lutéale.

En effet, dans le groupe des naissances vivantes, on dénombre 26.1% de soutien par hCG, 32.6% de soutien par progestérone et 41.3% d'absence de soutien de la phase lutéale. Dans le groupe sans naissances vivantes, on dénombre 34.6% de soutien par hCG, 34.6% par progestérone intravaginale, et 29.3% d'absence de soutien de la phase lutéale (et 1.5% d'ovulation spontanée lors d'une stimulation multifolliculaire pour lesquelles il n'y avait pas de souhait de grossesse donc pas de soutien).

6.2. Naissances vivantes

L'analyse des facteurs impactant l'obtention d'une naissance vivante retrouve une différence significative concernant le praticien référent (p = 0.007), l'objectif de taille folliculaire ≥ 17 mm atteint (p = 0.02), l'objectif d'oestradiolémie ≥ 150 ng/l atteint (0.0009), le taux d'œstradiol au moment de l'ovulation (p = 0.001) et la posologie du pulse de GnRH (p = 0.009) (tableau V).

Tableau V. Résultats des analyses univariées pour l'obtention d'une naissance vivante parmi les 223 cycles

Les valeurs sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane et valeur interquartile pout les valeurs quantitatives, et moyenne et écart type pour la posologie de GnRH. Naissance vivante en cas de jumeau analysée par paire de jumeau.
n = nombre de cycles

Variable	Valeur dans le groupe sans naissance (n = 177)	Valeur dans le groupe avec naissance (n = 46)	p
Âge en années	28 (27-33)	29 (28-31)	0.7224
Pathologie			0.231
Aménorrhée fonctionnelle (n = 138)	61.6%	63%	-
Aménorrhée hypothalamique congénitale (n = 15)	9.6%	2.2%	-
Aménorrhée hypothalamique d'origine inconnue (n = 23)	11.3%	6.5%	-
Aménorrhée hypothalamique avec aspect de OPK (n = 47)	19.2%	28.2 %	-
Infertilité primaire (n = 182)	81.4%	82.6%	-
Infertilité secondaire (n = 41)	18.6%	13.4%	0.8981
IMC en kg/m^2	18.8 (17.6-22.3)	18.4 (17.5-20.5)	0.1983
FSH initiale en UI/L	4.3 (1.6-6.1)	5.5 (4-7.6)	0.1787
LH initiale en UI/L	1.3 (0.5-4.1)	2.15 (1.2-3.85)	0.09815
Estradiol initiale en ng/l	20 (13-42)	20 (15.2-47)	0.4991
Praticien			0.006514*
Praticiens 0 (n = 35)	17.5%	8.7%	-
Praticien 1 (n = 105)	50.3%	34.8%	-
Praticien 2 (n = 26)	8.5%	20.8%	-
Praticien 3 (n = 57)	23.7%	32.6%	-
Suivi au CHU (n = 172)	78.5%	71.7%	-
Suivi en cabinet libéral (n = 51)	21.5%	28.3%	0.4391
Objectif de taille folliculaire atteint (n = 130)	56.5%	75.6%	0.02164*
Non atteint (n = 85)	43.5%	24.4%	-
Taille du follicule en mm	17.5 (14-20)	18.5 (17-20.5)	0.1567
Objectif d'épaisseur d'endomètre atteint (n = 156)	71.2%	77.8%	0.4121
Non atteint (n = 59)	28.8%	22.2%	-
Objectif d'oestradiolémie atteint (n = 126)	52%	80%	0.0009616**
Non atteint (n = 92)	48%	20%	-
Taux d'œstradiol en ng/l	156 (94-243)	222 (157-301)	0.001079**
Taux progestérone en µg /l	0.45 (0.2-0.8)	0.4 (0.3-0.7)	0.8606
Posologie du pulse en µg	10 (10-15) 12,82 ± 4.91	10 (10-15) 11,04 ± 4.84	0.00955**

* p < 0.05, **p < 0.01, *** p< 0.001

Cette analyse univariée avec les mêmes paramètres étudiés, a été réalisée dans le groupe des 186 cycles ayant atteints la maturation folliculaire. Les facteurs significativement retrouvés ne comptaient plus que le praticien référent (p = 0.03) et la posologie du pulse (p = 0.01) (tableau VI dans les annexes).

Le praticien référent pour le suivi de la patiente comprend quatre catégories pour anonymiser les praticiens : « praticien 1 », « praticien 2 », « praticien 3 » qui sont trois médecins anonymisés ayant suivis plus de 2 patientes et « praticiens 0 » comprenant quatre médecins qui ont suivis 2 patientes ou moins.

Les caractéristiques des patients étaient différentes entre les groupes de praticiens. Le taux d'estradiol initiale était significativement plus bas dans le groupe des praticiens ayant suivi moins de 2 patientes, par rapport au praticien 2 (p = 0.003), et l'IMC plus élevé (p = 0.03).

Il existe également une différence dans la méthode de soutien lutéale entre ces deux groupes de praticiens, qui était plus fréquemment réalisée dans le groupe des praticiens peu expérimentés : 20% de soutien par hCG vs 3.8% dans le groupe du praticien 2, 28.6% de soutien par progestérone vs 0% dans le groupe du praticien 2 et 25.7% sans soutien spécifique vs 73.1% dans le groupe du praticien 2, en comparaison avec le groupe des praticiens ayant moins d'expérience (p = 0.0002). Les caractéristiques des cycles selon le praticien référent se trouvent dans le tableau VII.

Tableau VII. Comparaison des caractéristiques des cycles dans les 4 groupes de praticiens
Les valeurs sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane et valeur interquartile pour les valeurs quantitatives.
p-value globale représente la comparaison des 4 groupes, puis sont présentés les p-values de chaque praticien comparé aux praticiens moins expérimentés (praticien 0).
AH = aménorrhée hypothalamique
N = nombre de cycle

Caractéristiques	Praticiens 0 n = 35	Praticien 1 n = 105	Praticien 2 n = 26	Praticien 3 n = 57	p-value globale	p-value 0 vs 1	p-value 0 vs 2	p-value 0 vs 3
Pathologie					0.0002***	0.11	0.56	0.0005***
Aménorrhée fonctionnelle	48.6%	66.7%	38.5%	71.9%				
AH congénitale	11.4%	7.6%	11.5%	0%				
AH d'étiologie inconnue	14.3%	15.2%	7.7%	0%				
AH avec aspect d'OPK	25.7%	10.5%	42.3%	28%				
Estradiol initiale en ng/l	10 (9-22.5)	18 (13-56)	24.1 (15.25-55)	23 (20-42.5)	1.614e-05***	0.036*	0.003**	0.773e-6***
Âge en années	28 (27-35)	29 (28-33)	28 (27.25-32)	29 (28-32)	0.203	0.26	0.49	0.75
IMC en kg/m²	21.9 (20.1-23.8)	19.76 (17-22.32)	19.9 (18.8-23.3)	18.3 (17.95-18.7)	1.278e-09***	0.19e-4***	0.033*	0.128e-9***
Mode d'ovulation					0.039*	1	1	0.021*
Pas de maturation folliculaire	25.7%	24.8%	23.1%	5.3%				
Induite par hCG	65.7%	67.6%	69.2%	80.7%				
Spontanée	8.6%	7.6%	7.7%	14%				
Soutien de la phase lutéale					< 2.2e- 16***	0.70e-6***	0.0002***	< 2.2e-16***
Pas de maturation folliculaire	25.7%	25.7%	23.1%	7%				
Injections d'hCG	20%	45.7%	3.8%	3.5%				
Progestérone intravaginale	28.6%	0%	0%	89.5%				
Pas de soutien spécifique	25.7%	28.6%	73.1%	0%				

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

6.3. Fausses couches

Plusieurs facteurs étaient significatifs quant au risque de fausse couche parmi les 223 cycles : l'âge (p = 0.014), la pathologie (p = 0.049), l'infertilité secondaire (p = 0.0034), le taux d'œstradiol initiale (p = 0.021), le taux de progestérone du dernier prélèvement (p = 0.032) et la posologie du pulse de GnRH (p = 0.042) (tableau VII).

Tableau VIII. Résultats des analyses univariées pour le risque de fausse couche parmi les 223 cycles

Les valeurs sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane et valeur interquartile pour les valeurs quantitatives.
n = nombre de cycles

Variable	Valeur dans le groupe sans FCS (n = 217)	Valeur dans le groupe avec FCS (n = 6)	p
Âge en années	28 (27-32)	33.5 (33-34.75)	0.01433*
Pathologie			0.04923*
Aménorrhée fonctionnelle (n = 138)	62.2%	50%	-
Aménorrhée hypothalamique congénitale (n = 15)	6.9%	0%	-
Aménorrhée hypothalamique d'origine inconnue (n = 23)	9.2%	50%	-
Aménorrhée hypothalamique avec aspect de OPK (n = 47)	21.7%	0%	-
Infertilité primaire (n = 182)	59.9%	33.3%	-
Infertilité secondaire (n = 41)	17.1%	66.7%	0.003391*
IMC en kg/m^2	18.7 (17.55-22.1)	22.31 (22.3-23.51)	0.05603
FSH initiale en UI/L	4.8 (2-7.4)	3.2 (3.2-4.02)	0.2967
LH initiale en UI/L	1.5 (0.5-4.1)	0.5 (0.5-4.7)	0.6947
Estradiol initiale en ng/l	20 (13-42)	13 (10-13)	0.02087*
Suivi au CHU (n = 172)	76.5%	100%	-
Suivi en cabinet libéral (n = 51)	23.5%	0%	0.3385
Objectif de taille folliculaire atteint (n = 130)	60.3%	66.7%	1
Non atteint (n = 85)	39.7%	33.3%	-
Objectif d'épaisseur d'endomètre atteint (n = 156)	72.2%	83.3%	1
Non atteint (n = 59)	27.8%	16.7%	-
Objectif d'oestradiolémie atteint (n = 126)	57.5%	66.7%	0.6969
Non atteint (n = 92)	42.5%	33.3%	-
Méthode de soutien de la phase lutéale			0.1056
Aucun car absence de croissance folliculaire (n = 46)	21.2%	0%	-
Injection d'hCG (n = 58)	24.9%	66.7%	-
Progestérone intravaginale (n = 61)	27.6%	16.7%	-
Pas de soutien (n = 58)	26.3%	16.7%	-
Taux progestérone en µg /l	0.4 (0.2-0.8)	0.9 (0.55-1.18)	0.03179*
Posologie du pulse en µg	10 (10-15)	20 (16.25-20)	0.04243*

* p < 0.05, **p < 0.01, *** p< 0.001

6.4. Stimulations multifolliculaires

Enfin, en analyses univariées, deux variables étaient significativement liées au risque de stimulation multifolliculaire : le type de pathologie (p = 0.045) et le taux de progestérone (p = 0.017) (tableau IX dans les annexes). L'analyse a été réalisée sur l'âge, la pathologie, l'infertilité secondaire, l'IMC, les valeurs de FSH, LH et œstradiol initiale, le lieu du suivi (CHU ou cabinet du Dr Blanquet), le taux de progestérone lors de la maturation folliculaire et la posologie du pulse de GnRH.

7. Analyses multivariées

Pour l'obtention d'une naissance vivante, deux variables ressortent significativement sur les 223 cycles : l'atteinte d'une oestradiolémie ≥ 150 ng/l OR = 2.80 (IC95 1.13-7.56, p = 0.03) et le suivi par le « praticien 2 » avec OR = 4.76 (IC95 1.15-25.07, p = 0.04) (tableau X).

Tableau X. Résultats de la régression logistique multivariée pour les naissances parmi les 223 cycles

Utilisation des résultats en analyses univariées dont p < 0.05.

Variables	OR (95% IC)	p
Praticien		
Praticiens 0	-	-
Praticien 1	2.33 (0.60-11.72)	0.25213
Praticien 2	4.76 (1.15-25.07)	0.04171*
Praticien 3	4.05 (1.08-20.04)	0.05400
Objectif folliculaire atteint (≥ 17 mm)	2.15 (0.84-5.82)	0.11735
Non atteint	-	-
Objectif d'oestradiolémie atteint (≥ 150 ng/l)	2.80 (1.13-7.56)	0.03153*
Non atteint	-	-
Posologie du pulse	0.92 (0.83-1.01)	0.08498

p < 0.05, **p < 0.01, *** p< 0.001

Pour l'obtention d'une naissance vivante parmi les 186 cycles ayant atteints une maturation folliculaire (tableau XI en annexes), les facteurs inclus étaient ceux avec p < 0.25 en analyse univariée : l'IMC, le taux initial de FSH et LH, le praticien, l'objectif d'oestradiolémie atteint et la posologie du pulse. Il n'y avait plus de facteurs significatifs après analyses multivariées, mais on retrouve une tendance non significative pour le «

praticien 2 » avec un OR = 3.95 (IC95 0.87-22.68, p = 0.09) et un taux d'œstradiol $\geq$ 150 ng/l avec un OR = 2.21 (IC95 0.91-5.84, p = 0.09).

Concernant le risque de fausse couche en analyses multivariées, il n'y a plus de facteurs significatifs parmi les facteurs dont le $p < 0.05$ en analyses univariées : l'âge, le diagnostic, l'infertilité secondaire, le taux d'œstradiol initiale, le taux de progestérone lors de la maturation folliculaire et la posologie du pulse de GnRH.

Enfin, pour le risque de stimulation multifolliculaire, en analyses multivariées sur les facteurs dont le $p < 0.25$ en analyses univariées (pathologie, taux de progestérone au dernier prélèvement et posologie du pulse de GnRH), il n'existe plus qu'une tendance pour l'aspect d'OPK échographique avec un OR = 4.68 (IC95 0.93-29.52, p = 0.07). Les résultats sont présentés en annexes (tableaux XII et XIII).

DISCUSSION ET CONCLUSION

1. Population

La population étudiée dans ce travail est similaire aux autres publications sur l'induction d'ovulation par pompe à GnRH, avec un âge médian de 29 ans (27-33) et un IMC de 18,8 kg/m² (17,6-22,3). Dans la métanalyse de Tranoulis et al, l'âge médian des 35 études est compris entre 20 et 38 ans (19), et l'âge moyen dans l'étude de Christin-Maitre et al est de 29,1 ans ±3,3 (20). Dans cette même étude, l'IMC moyen est de 19,4 kg/m² ±2,9 et de 20,2 kg/m² dans l'étude de Quaas et al portant sur les patientes atteintes d'aménorrhée fonctionnelle (21). Ces données renforcent la comparabilité de notre étude aux données de la littérature.

2. Ovulation et grossesse

Dans cette étude, l'administration de GnRH par voie sous cutanée a permis d'obtenir 23,8% de grossesse par cycle avec une médiane de 3 (2-4) cycles.

Ce chiffre est similaire aux données de la littérature, avec 30% de grossesse par cycle dans l'étude de Martin et al en 1993 (22), 25% et 2,8 cycles en moyenne dans l'étude rétrospective de Christin Maitre et al de 2006 (20) ou 22% dans l'étude de 2024 de Everaere et al (23).

Le taux de grossesse par cycle est également proche du taux de grossesse spontanée dans la population générale chez les couples fertiles qui est au maximum de 25% (24).

Notre taux de naissances vivantes par ovulation atteint 27,4%, un résultat similaire à celui retrouvé dans la métanalyse de Tranoulis et al de 2018 de 25,8% (19).

Le pourcentage d'ovulation par cycle dans cette étude est calculé à 80.3%, concordant aux données antérieures, entre 67,6% et 95% (21,23,25).

Le taux de fausses couches est de 11,32% dans notre étude, ce qui est également similaire aux données de la littérature : entre 8,2% et 16,7% (17,23). Le taux de fausses couches en cas de grossesse spontanée est de 15.3% d'après une méta-analyse de 2021 reprenant 9 études (26), ce qui est supérieur à notre étude, et peut être expliqué par un âge jeune des patientes de notre étude ou encore le suivi médical étroit de nos patientes.

Le taux de grossesses multiples est de 5,6%, ce qui est également concordant avec la synthèse de pratique de Gronier et al, rapportant un taux entre 3,8% et 8,8% (25). Ce taux de grossesses multiples est moindre qu'en fécondation in vitro, qui représente entre 14.9% (transfert d'embryons frais) et 11.9% (transfert d'embryons congelés) sur une étude de 2016 (27), car l'utilisation de pompes à GnRH est une technique mimant la physiologie de l'axe gonadotrope.

3. Echec de la pompe à GnRH

Parmi les 37 cycles n'ayant pas permis de croissance folliculaire, trois cycles ont été abandonnés pour problème matériel (problème de reconstitution probable de la GnRH : effondrement des taux d'estradiol et blocage de maturation folliculaire).

4. Facteurs influençant les issues d'une induction par administration pulsatile de GnRH

Ce travail a permis également de rechercher si certains facteurs impactaient la survenue d'une naissance vivante, d'une fausse couche et d'une stimulation multifolliculaire.

4.1. Naissances vivantes

En analyses multivariées, l'atteinte du seuil d'oestradiolémie $\geq$ 150 ng/l est prédictif d'une naissance vivante avec un OR à 2.83 (IC95 1.12-7.71 p = 0.03), possiblement en lien avec une meilleure qualité endométriale pour permettre la nidation, même si

l'épaisseur endométriale dans notre étude n'a pas montré de lien avec l'obtention d'une naissance (p = 0.41), ainsi qu'une meilleure qualité ovocytaire (28).

De plus, on retrouve une différence statistiquement significative de pourcentage de naissances vivantes selon le praticien qui a assuré le suivi, avec un OR à 4.68 (IC95 1.1-25.17, p = 0.048) pour le praticien 2 par rapport au groupe de praticiens qui ont suivi moins de deux prises en charge.

Cette différence significative peut être liée à un effectif plus faible de cycles dans le groupe du praticien 2, mais aussi une médiane d'oestradiolémie initiale plus élevée pour le praticien 2, à 24.1 ng/l (15.25-55) contre 10 ng/l (9-22.5) dans le groupe des praticiens moins expérimentés, pouvant traduire des aménorrhées hypothalamiques plus profondes dans ce dernier groupe.

Cependant, il existe également des différences significatives entre les praticiens moins expérimentés et les praticiens 1 ou 3, ne permettant pas d'expliquer en totalité l'écart statistiquement significatif entre le praticien 2 et le groupe de praticiens moins expérimentés. Les stimulations concernant le praticien 1 sont en partie plus anciennes, ce qui peut expliquer un résultat moins probant par exemple.

Par ailleurs, le mode d'ovulation (spontanée ou induite par hCG), et le soutien ou non de la phase lutéale (injections d'hCG, progestérone intravaginale ou pas de soutien), n'impactent pas significativement la survenue d'une grossesse, ni d'une naissance vivante, parmi les cycles ovulatoires.

Il en est de même pour le mode de suivi, en libéral ou au CHU, qui n'influence pas la survenue d'une naissance vivante.

A notre connaissance, peu d'études ont analysé autant de variables. L'étude de 2024 de Everaere et al comparant les aménorrhées fonctionnelles aux aménorrhées hypothalamiques congénitales, retrouve un lien dans le groupe des patientes en aménorrhée congénitale, entre un taux initial de FSH relativement plus élevé et la

survenue d'une grossesse chez les patientes en aménorrhée hypothalamique congénitale, bien que le taux de FSH reste faible avec une médiane à 2.55 UI/L (0.6–4.92) (23). Ce lien n'a pas pu être calculé dans notre étude en raison du faible nombre de patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique congénitale (3 patientes), et il n'a pas été trouvé de lien avec la FSH au diagnostic et la survenue d'une naissance vivante (p = 0.18).

L'étude de 1994 de Filicori et al trouve que le traitement par GnRH pulsatile est moins efficace en cas d'IMC élevé, et de LH, testostérone et insuline augmentées (29). Dans notre étude, l'IMC n'est pas ressorti en analyses univariées pour l'obtention d'une naissance vivante (p = 0.19), ni le taux de LH (p = 0.09).

4.2. Fausses couches

Les analyses univariées mettent en évidence des résultats conformes à la littérature : un âge plus élevé (33,5 ans pour les FCS versus 28 ans, p = 0.014) (26), un taux basal d'œstradiol préconceptionnel plus bas (13 ng/l versus 20 ng/l, p = 0.02) et une infertilité secondaire (p = 0.003). La relation entre un œstradiol bas et le risque de FCS, déjà décrite (28,30,31), pourrait refléter un hypogonadisme hypogonadotrope plus profond ou une altération endométriale, moins bien préparé par l'œstradiol.

L'infertilité secondaire est possiblement en rapport avec une patiente ayant eu trois FCS pendant les cycles de pompe. Cette patiente avait en effet un antécédent de FCS antérieures aux prises en charge, et les antécédents de FCS sont connus comme un facteur de risque (26). Une autre patiente avait un antécédent d'IVG et d'accouchement voie basse. On retrouve également le type de pathologie (aménorrhée fonctionnelle ou d'étiologie inconnue, p = 0.05) (32), et la posologie de GnRH plus élevée (20 µg versus 10 µg, p = 0.04) pouvant être en lien avec l'hypogonadisme plus profond. Enfin un taux de progestérone augmenté est également identifié (p = 0.03).

Cependant, le faible nombre de FCS (6, dont 3 chez une même patiente) limite la portée de ces résultats. En analyses multivariées, aucun de ces facteurs n'est significativement associé au risque de FCS.

4.3. Stimulations multifolliculaires

Nous avons étudié les facteurs augmentant le risque de stimulations multifolliculaires. Deux facteurs prédictifs émergent en analyses univariées : le taux de progestérone lorsque la maturation folliculaire a été atteinte ($p = 0.017$) et la pathologie ($p = 0.045$). Le taux de progestérone était significativement plus élevé dans le groupe des stimulations multifolliculaires (0,8 µg/l [0,7-1] contre 0,4 µg/l [0,2-0,8]), possiblement en raison de deux ovulations spontanées avec une progestéronémie > 1 µg/l.

L'analyse multivariée ne retrouve plus de facteurs significatifs, mais on observe une tendance non significative pour les patientes avec un aspect d'OPK ou un SOPK (55,6% des stimulations multifolliculaires) comparé aux autres groupes : aménorrhée hypothalamique d'étiologie inconnue (33,3%), aménorrhée fonctionnelle (11,1%) et aménorrhée hypothalamique congénitale (0%, $p = 0.07$). Dans cette étude, les patientes présentant un aspect échographique d'ovaires polykystiques et un syndrome des ovaires polykystiques ont été regroupées, bien que les données de la littérature soient discordantes. Certaines études suggèrent un continuum entre OPK et SOPK (33,34) tandis que d'autres les différencient (35). Le SOPK est néanmoins reconnu comme un facteur de risque de stimulation multifolliculaire (36).

Cependant la puissance de ces résultats est limitée puisque l'effectif est faible (9 cycles).

5. Absence de soutien de la phase lutéale

La particularité de notre étude repose sur l'absence de soutien de la phase lutéale pour 30.4% des cycles ayant atteint la maturation folliculaire, une pratique peu décrite mais déjà observée dans l'étude de Germain et al (37).

Parmi les cycles ovulatoires, la répartition de la méthode de soutien de la phase lutéale, par hCG, progestérone ou sans soutien, ne diffèrent pas dans le groupe des naissances vivantes par rapport au groupe sans naissance vivante (p = 0.41 en analyses univariées). Ce résultat non significatif peut signifier que l'absence de soutien de phase lutéale n'impacte pas l'obtention d'une naissance vivante. Pour autant, le soutien de la phase lutéale fait partie du protocole décrit dans un article de 2009 décrivant les méthodes d'induction d'ovulation (38).

6. Issues des naissances

Dans ce travail, le poids médian des nouveaux nés est de 3000g (2800-3200), similaire à la moyenne française (3300g) selon l'INSEE 2023 (39). L'IMC est relativement faible à 18.8 kg/m² (17.6-22.3) bien que dans la normale.

7. Limites de l'étude

Les limites de cette étude comprenaient le faible effectif de patientes, notamment pour les patientes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital comme évoqué plus haut, mais également sur les effectifs des issues de grossesses.

En effet, avec 49 naissances vivantes, 53 grossesses, 9 stimulations multifolliculaires et 6 fausses couches, ces effectifs peuvent expliquer l'absence de résultats significatifs dans les analyses multivariées avec une absence de puissance, surtout pour l'analyse des fausses couches et des stimulations multifolliculaires.

Cette étude est rétrospective, il peut donc exister un biais d'informations, puisque les données ont été collectées sur des dossiers médicaux, qui pouvaient être incomplets ou imprécis. Les données recueillies suite à un appel téléphonique ont un risque de biais de mémorisation.

Les diagnostics des aménorrhées hypothalamiques congénitaux, et des aménorrhées hypothalamiques avec OPK ont été définis après lecture d'un tel diagnostic dans les dossiers médicaux. Les diagnostics d'aménorrhée fonctionnelle ont également été définis en cas de diagnostic émis dans le dossier médical, ou bien catégorisés comme tel en cas d'antécédent actuel ou ancien de TCA, stress, activité physique intense. Il est donc possible que certains diagnostics, notamment parmi les trois aménorrhées hypothalamiques d'étiologie inconnue, soient soumis à un biais de classement.

8. Conclusion

Ce travail révèle qu'une induction d'ovulation par pompe à GnRH sous cutanée permet un taux de grossesse par cycle de 23.8%, similaire à des couples fertiles, et aux données de la littérature.

Les facteurs prédictifs d'une naissance vivante sont un taux oestradiolémie $\geq$ 150 ng/l au moment de l'ovulation et la pratique du médecin.

Aucun facteur prédictif n'était retrouvé pour l'obtention d'une grossesse, de même que pour le risque de FCS et de stimulations multifolliculaires.

Alors que peu d'études se sont intéressées au design de stimulation par pompe à GnRH, cette étude soulève l'idée que l'obtention d'une naissance vivante n'est peut-être pas significativement impactée par le choix d'induire l'ovulation, ou bien par la méthode de soutien de la phase lutéale.

Il faudrait cependant réaliser une étude prospective randomisée ayant pour but de comparer les méthodes classiques de soutien de la phase lutéale, à l'absence de soutien de la phase lutéale pour répondre à cette question.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020;11:2042018820945854.

2. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. Fertility and Sterility. 1 juin 2006;85(6):1563-81.

3. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. Clin Endocrinol (Oxf). août 2021;95(2):229-38.

4. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. PLOS Medicine. 18 déc 2012;9(12):e1001356.

5. Zhu H, Zhou X, Li R, Gao Q, Wang X, Cheng P, et al. Global prevalence of infertility: a systematic review and meta-analysis of Community-based studies [Internet]. 2023 [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: https://www.authorea.com/users/667513/articles/667734-global-prevalence-of-infertility-a-systematic-review-and-meta-analysis-of-community-based-studies?commit=f0aba7711def61df59f87944fc59b98b87fbaae0

6. Selon l'OMS, dans le monde, une personne sur six est touchée par l'infertilité [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility

7. La Marca A, Mastellari E. Infertility. In: Petraglia F, Fauser BC, éditeurs. Female Reproductive Dysfunction [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 11 nov 2023]. p. 211-33. (Endocrinology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14782-2_11

8. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/

9. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. sept 2015;11(9):547-64.

10. Kwon SK, Chae HD, Lee KH, Kim SH, Kim CH, Kang BM. Causes of amenorrhea in Korea: Experience of a single large center. Clin Exp Reprod Med. mars 2014;41(1):29-32.

11. Roze C, Touraine P, Leger J, De Roux N. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Annales d'Endocrinologie. mars 2009;70(1):2-13.

12. Skarin G, Nillius SJ, Wide L. Pulsatile subcutaneous low-dose gonadotropin-releasing hormone treatment of anovulatory infertility**Supported by grant 13X-3145 from the Swedish Medical Research Council. Fertility and Sterility. 1 oct 1983;40(4):454-60.

13. LEYENDECKER G, WILDT L, HANSMANN M. PREGNANCIES FOLLOWING CHRONIC INTERMITTENT (PULSATILE) ADMINISTRATION OF Gn-RH BY MEANS OF A PORTABLE PUMP ("ZYKLOMAT") - A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF INFERTILITY IN HYPOTHALAMIC AMENORRHEA. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 nov 1980;51(5):1214-6.

14. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 juill 1993;77(1):125-9.

15. Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Catteau-Jonard S, Robin G. Comparison between pulsatile GnRH therapy and gonadotropins for ovulation induction in women with both functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian morphology. Gynecol Endocrinol. déc 2016;32(12):999-1004.

16. Tranoulis A, Laios A, Pampanos A, Yannoukakos D, Loutradis D, Michala L. Efficacy and safety of pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy among patients with idiopathic and functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature and a meta-analysis. Fertility and Sterility. 1 avr 2018;109(4):708-719.e8.

17. Christin-Maitre S, de Crécy M. Grossesses obtenues par administration pulsatile de GnRH: résultats d'une large étude rétrospective multicentrique. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 1 févr 2007;36(1):8-12.

18. Gronier H, Peigné M, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Robin G. Induction de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH en 2014 : revue de la littérature et synthèse des pratiques courantes. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 1 oct 2014;42(10):732-40.

19. Tranoulis A, Laios A, Pampanos A, Yannoukakos D, Loutradis D, Michala L. Efficacy and safety of pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy among patients with idiopathic and functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature and a meta-analysis. Fertility and Sterility. 1 avr 2018;109(4):708-719.e8.

20. Christin-Maitre S, de Crécy M. Grossesses obtenues par administration pulsatile de GnRH : résultats d'une large étude rétrospective multicentrique. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 1 févr 2007;36(1):8-12.

21. Quaas P, Quaas AM, Fischer M, De Geyter C. Use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) results in monofollicular ovulation and high cumulative live birth rates: a 25-year cohort. J Assist Reprod Genet. déc 2022;39(12):2729-36.

22. Jansen RP. Pulsatile intravenous gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction: determinants of follicular and luteal phase responses. Hum Reprod. nov 1993;8 Suppl 2:193-6.

23. Everaere H, Simon V, Bachelot A, Leroy M, Decanter C, Dewailly D, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy: comparison of efficacy between functional hypothalamic amenorrhea and congenital hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 2 sept 2024;S0015-0282(24)02007-7.

24. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med. 7 déc 1995;333(23):1517-21.

25. Gronier H, Peigné M, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Robin G. Induction de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH en 2014 : revue de la littérature et synthèse des pratiques courantes. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 1 oct 2014;42(10):732-40.

26. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. Lancet. 1 mai 2021;397(10285):1658-67.

27. Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE†. Hum Reprod Open. 31 juill 2020;2020(3):hoaa032.

28. Parisi F, Fenizia C, Introini A, Zavatta A, Scaccabarozzi C, Biasin M, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester. Hum Reprod Update. 2 nov 2023;29(6):699-720.

29. Filicori M. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone: clinical applications of a physiologic paradigm. F S Rep. juin 2023;4(2 Suppl):20-6.

30. Deng W, Sun R, Du J, Wu X, Ma L, Wang M, et al. Prediction of miscarriage in first trimester by serum estradiol, progesterone and β-human chorionic gonadotropin within 9 weeks of gestation. BMC Pregnancy Childbirth. 10 févr 2022;22(1):112.

31. Mu F, Wang C, Li X, Wang F. The Relationship Between the Average Decreased Times of Estradiol and Early Miscarriage: An Observational Study. Reprod Sci. 6 mai 2024;

32. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. J Endocrinol Invest. 2014;37(11):1049-56.

33. Wang JG, Lobo RA. The complex relationship between hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. avr 2008;93(4):1394-7.

34. Reyss AC, Merlen E, Demerle C, Dewailly D. [Revelation of a polymicrocystic ovary syndrome after one month's treatment by pulsatile GnRH in a patient presenting with functional hypothalamic amenorrhea]. Gynecol Obstet Fertil. déc 2003;31(12):1039-42.

35. Robin G, Gallo C, Catteau-Jonard S, Lefebvre-Maunoury C, Pigny P, Duhamel A, et al. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab. nov 2012;97(11):4236-43.

36. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. Reproductive Biology and Endocrinology. 14 nov 2003;1(1):109.

37. Germain N, Fauconnier A, Klein JP, Wargny A, Khalfallah Y, Papastathi-Boureau C, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in persistent amenorrheic weight-recovered anorexia nervosa patients. Fertil Steril. févr 2017;107(2):502-9.

38. Pasquier M, Hugues JN, Cédrin-Durnerin I. Place des inductions de l'ovulation. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. janv 2009;38:F26-34.

39. Les naissances en 2023 - Insee Focus - 339 [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/8282356#onglet-2

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire 3

Figure 2. Algorithme de stimulation multifolliculaire jusqu'en 2022 11

Figure 3. Algorithme de stimulation multifolliculaire après 2022 12

Figure 4. Flow chart 15

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Description des 37 patientes 16

Tableau II. Dosages hormonaux initiaux des 37 patientes 17

Tableau III. Ovulation et soutien de la phase lutéale 18

Tableau IV. Grossesses et naissances 19

Tableau V. Résultats des analyses univariées pour l'obtention d'une naissance vivante parmi les 223 cycles 21

Tableau VII. Compariason des caractéristiques des cycles dans les 4 groupes de praticien.....23

Tableau VIII. Résultats des analyses univariées pour le risque de fausse couche parmi les 223 cycles 24

Tableau X. Résultats de la régression logistique multivariée pour naissance parmi les 223 cycles 25

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....

RESUME.....2

INTRODUCTION.....3

1. L'axe gonadotrope.....3
2. Les différentes causes d'infertilité.....4
3. Conséquences de l'anovulation de type 1.....5
4. Prise en charge de l'anovulation de type 1.....5
5. La maturation folliculaire par pompe à GnRH.....7
6. Objectif de l'étude.....8

MÉTHODES.....9

1. Design.....9
2. Patientes.....9
3. Pompes.....9
4. Pose de la pompe et suivi de l'induction.....10
5. Induction de l'ovulation.....11
6. Soutien de la phase lutéale.....12
7. Suivi de la grossesse et accouchement.....12
8. Critères de jugement.....12
9. Recueil de données.....13
10. Analyses des données.....14

RÉSULTATS.....15

1. Caractéristiques des patientes.....15
2. Suivi.....17
3. Description des méthodes d'induction et de soutien.....18
4. Ovulation, grossesse et naissance.....19
5. Absence de grossesse.....20
6. Analyses univariées.....20

6.1. Design de l'induction.....20
6.2. Naissances vivantes.....21
6.3. Fausses couches.....24
6.4. Stimulations multifolliculaires.....25

7. Analyses univariées.....25

DISCUSSION ET CONCLUSION.....27

1. Population.....27
2. Ovulation et grossesse.....27
3. Echec de la pompe à GnRH.....28
4. Facteurs influençant les issues d'une induction par administration pulsatile de GnRH.....28

4.1. Naissances vivantes 28
4.2. Fausses couches 30
4.3. Stimulations multifolliculaires 31
5. Absence de soutien de la phase lutéale 32
6. Issues des naissances..... 32
7. Limites de l'étude..... 32
8. Conclusion..... 33
BIBLIOGRAPHIE..... 34
LISTE DES FIGURES 37
LISTE DES TABLEAUX..... 38
TABLE DES MATIERES 39
ANNEXES.....I

ANNEXES

Tableau VI. Résultats des analyses univariées pour l'obtention d'une naissance vivante parmi les 186 maturations folliculaires

Les valeurs sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane et valeur interquartile pout les valeurs quantitatives, et moyenne et écart type pour la posologie de GnRH. Naissance vivante en cas de jumeau analysée par paire de jumeau.

n = nombre de cycles

Variable	Valeur dans le groupe sans naissance (n = 140)	Valeur dans le groupe avec naissance (n = 46)	p
Âge en années	28 (28-33)	29 (28-31)	0.7642
Pathologie			0.2662
Aménorrhée fonctionnelle (n = 138)	62.1%	63%	
Aménorrhée hypothalamique congénitale (n = 15)	7.1%	2.2%	
Aménorrhée hypothalamique d'origine inconnue (n = 23)	10.7%	6.5%	
Aménorrhée hypothalamique avec aspect de OPK (n = 47)	20%	28.2 %	
Infertilité primaire (n = 182)	80.7%	82.6%	-
Infertilité secondaire (n = 41)	19.3%	13.4%	0.9639
IMC en kg/m^2	18.8 (17.6-22.3)	18.4 (17.5-20.5)	0.1347
FSH initiale en UI/l	4.4 (1.6-6.25)	5.5 (4-7.6)	0.1955
LH initiale en UI/L	1.4 (0.5-4.1)	2.15 (1.2-3.85)	0.1261
Estradiol initiale en ng/l	20 (13-36)	20 (15.2-47)	0.5864
Praticien			0.0278*
Praticiens 0 (n = 28)	17.1%	8.7%	
Praticien 1 (n = 81)	46.4%	34.8%	
Praticien 2 (n = 22)	8.6%	20.8%	
Praticien 3 (n = 54)	27.9%	32.6%	
Suivi au CHU (n = 172)	74.3%	71.7%	-
Suivi en cabinet libéral (n = 51)	25.7%	28.3%	0.9871
Objectif de taille folliculaire atteint (n = 123)	66.4%	75.6%	0.2702
Non atteint (n = 55)	33.6%	24.4%	-
Taille du follicule en mm	18.5 (16-20.5)	18.5 (17-20.5)	0.8095
Objectif d'épaisseur d'endomètre atteint (n = 140)	79.1%	77.8%	0.7908
Non atteint (n = 38)	20.9%	22.2%	-
Objectif d'oestradiolémie atteint (n = 124)	66.2%	80%	0.09041
Non atteint (n = 55)	33.9%	20%	-
Taux d'œstradiol en ng/l	185 (134-277)	222 (157-301)	0.1457
Taux progestérone en µg/l	0.5 (0.29-0.93)	0.4 (0.3-0.7)	0.6471
Posologie du pulse en µg	10 (10-15) 12.8 ± 4.88	10 (10-15) 11,04 ± 4.84	0.01279*

* p < 0.05, **p < 0.01, *** p< 0.001

Tableau IX. Résultats des analyses univariées pour le risque de stimulation multifolliculaire parmi les 223 cycles

Les valeurs sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane et valeur interquartile pour les valeurs quantitatives.

n = nombre de cycles

Variable	Valeur dans le groupe sans stimulation multifolliculaire (n = 214)	Valeur dans le groupe avec stimulation multifolliculaire (n = 9)	p
Âge	29 (28-33)	28 (27-33)	0.924
Pathologie			0.04519*
Aménorrhée fonctionnelle (n = 138)	63.1%	33.3%	-
Aménorrhée hypothalamique congénitale (n = 15)	7.0%	0%	-
Aménorrhée hypothalamique d'origine inconnue (n = 23)	10.3%	11.1%	-
Aménorrhée hypothalamique avec aspect de OPK (n = 47)	19.6%	55.6%	-
Infertilité primaire (n = 182)	82.2%	66.7%	-
Infertilité secondaire (n = 41)	17.8%	33.3%	0.384
IMC	18.7 (17.5-22.3)	18.7 (18.3-20.1)	0.922
FSH initiale	4.8 (1.9-7.4)	4.4 (3.6-5.5)	0.8373
LH initiale	1.5 (0.5-4.1)	3.1(1-4.5)	0.2886
Estradiol initiale	20 (13-42)	26 (18-30)	0.5849
Suivi au CHU (n = 172)	76.7%	88.9%	-
Suivi en cabinet libéral (n = 51)	23.3%	11.1%	0.688
Taux progestérone	0.4 (0.2-0.8)	0.8 (0.7-1)	0.0173*
Posologie du pulse	10 (5-10)	10 (5-10)	0.06055

$p < 0.05$, **$p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Tableau XI. Résultats de la régression logistique multivariée pour les naissances parmi les 186 maturations folliculaires

Utilisation des résultats en analyses univariées dont $p < 0.25$

Variables	OR (95% IC)	p
IMC	0.90 (0.75-1.04)	0.1876
Taux de FSH initial	0.99 (0.84-1.19)	0.9945
Taux de LH initial	1.05 (0.85-1.27)	0.6525
Praticien		
Praticiens 0	-	-
Praticien 1	1.55 (0.33-8.80)	0.5904
Praticien 2	3.95 (0.87-22.68)	0.0917
Praticien 3	1.70 (0.36-9.95)	0.5255
Objectif d'oestradiolémie atteint (≥ 150 ng/l)	2.21 (0.91-5.84)	0.0922
Posologie du pulse	0.94 (0.85-1.05)	0.2847

Tableau XII. Résultats de la régression logistique multivariée pour les FCS parmi les 223 cycles

Utilisation des résultats en analyses univariées dont $p < 0.05$

Variables	OR (95% IC)	p
Âge	1.05 (0.82-1.81)	0.830
Pathologie		
Aménorrhée fonctionnelle		
Hypogonadisme hypothalamique congénital	2.97e-08 (NA -2.43e+184)	0.997
Aménorrhée hypothalamique d'étiologie inconnue	0.82 (0.01-55.28)	0.923
Aménorrhée hypothalamique avec aspect OPK	6.35e-07 (NA-4.19e+102)	0.995
Infertilité secondaire	9.45 (0.55-568.9)	0.177
Taux d'œstradiol initial	0.79 (0.52-0.97)	0.135
Taux de progestérone	1.34 (0.83-2.07)	0.178
Posologie du pulse	1.13 (0.85-1.59)	0.402

Tableau XIII. Résultats de la régression logistique multivariée pour stimulation multifolliculaire dans le groupe des 223 cycles

Utilisation des résultats en analyses univariées dont $p < 0.25$

Variables	OR (95% IC)	p
Pathologie		
Aménorrhée fonctionnelle	-	-
Hypogonadisme hypothalamique congénital	0.45e-06 (NA-3.45e+54)	0.9930
Aménorrhée hypothalamique d'étiologie inconnue	2.50 (0.12-22.26)	0.4482
Aménorrhée hypothalamique avec aspect OPK	4.68 (0.93-29.52)	0.0706
Taux de progestérone	1.14 (0.62-1.63)	0.5540
Posologie du pulse	0.92 (0.75-1.12)	0.4086

SÉGUI Anaïs

Efficacité du traitement par pompe à GnRH chez les patientes atteintes d'aménorrhée hypothalamique

RÉSUMÉ

L'aménorrhée hypothalamique est une pathologie fréquente, concernant jusqu'à 21% des causes d'infertilité pour l'aménorrhée fonctionnelle. Depuis les années 1990 les pompes à GnRH permettent une stimulation quasi physiologique des cellules gonadotropes hypophysaires chez les femmes atteintes d'aménorrhée hypothalamique, dans le cadre d'un désir de grossesse.
L'objectif de travail est d'étudier l'efficacité des pompes à GnRH pour l'obtention d'une naissance vivante, et de rechercher des facteurs influençant les issues d'une induction par GnRH.
Les données des patientes ayant eu une induction de l'ovulation par pompe à GnRH entre 2003 et 2024 au CHU d'Angers ont été colligées et analysées de façon rétrospective : âge, IMC, diagnostic, nombre de prise en charge et de cycle par pompe, posologie des pulses, méthode d'induction de l'ovulation et soutien de la phase lutéale, diagnostic de grossesse, issues de la grossesse.
43 patientes ont été inclues, 37 dossiers ont été étudiés. Les patientes avaient un âge médian de 29 ans [27-33]. 66 prises en charge par pompe à GnRH ont été réalisées, soit 223 cycles. 21 patientes ont bénéficié de 2 de prises en charge ou plus.
Les pompes à GnRH sont une méthode très efficace pour les patientes ayant une aménorrhée hypothalamique, avec l'obtention de 53 grossesses (23,8% des cycles) après un nombre médian de 3 cycles (2-4). 80.3% des cycles aboutissent à une ovulation et 22% à une naissance vivante avec 49 naissances dans ce travail dont 3 grossesses multiples (5,6% des cycles). Le taux de fausses couches spontanées est de 11,3%, des résultats concordants avec les données de la littérature.
Le praticien et l'atteinte d'une oestradiolémie > 150 ng/l sont significativement liés à l'obtention d'une naissance vivante en analyses multivariées. En analyses univariées l'âge, la pathologie, le taux d'œstradiol, de progestérone et la posologie de GnRH sont liés au risque de fausse couche, et les stimulations multifolliculaires sont impactées par la pathologie.
La particularité de ce travail repose sur l'absence de soutien de la phase lutéale dans un tiers des cycles, qui n'impacteraient pas l'obtention d'une naissance vivante. Ce résultat, qui va à l'encontre des protocoles actuels, est à confirmer par des études prospectives randomisées.

Mots-clés : aménorrhée hypothalamique, induction d'ovulation, pompe à GnRH

Efficacy of GnRH Pump Treatment in Patients with Hypothalamic Amenorrhea

ABSTRACT

Hypothalamic amenorrhea is a common condition, accounting for up to 21% of infertility cases due to functional amenorrhea. Since the 1990s, GnRH pumps have been used to achieve near-physiological stimulation of gonadotropic pituitary cells in women with hypothalamic amenorrhea who desire pregnancy.
The objective of this study is to evaluate the effectiveness of GnRH pumps in achieving live births and to identify factors influencing the outcomes of induction with GnRH.
Data from patients who underwent ovulation induction with GnRH pumps between 2003 and 2024 at the University Hospital of Angers were collected and retrospectively analyzed. Variables included age, BMI, diagnosis, number of treatment cycles per pump, pulse dosages, methods of ovulation induction and luteal phase support, pregnancy diagnosis, and pregnancy outcomes.
Forty-three patients were included, and 37 records were analyzed. The patients had a median age of 29 years [27–33]. A total of 66 treatment cycles with GnRH pumps were performed, accounting for 223 cycles. Twenty-one patients underwent two or more treatment cycles.
GnRH pumps are a highly effective method for patients with hypothalamic amenorrhea, resulting in 53 pregnancies (23.8% of cycles) after a median of 3 cycles (range 2–4). Ovulation occurred in 80.3% of cycles, and live births were achieved in 22% of cycles, leading to 49 live births in this study, including three multiple pregnancies (5.6% of cycles). The rate of spontaneous miscarriage was 11.3%, consistent with the literature.
Multivariate analysis revealed that the practitioner and achieving an estradiol level >150 ng/L were significantly associated with live births. In univariate analyses, factors such as age, pathology, estradiol and progesterone levels, and GnRH dosage were linked to the risk of miscarriage, while multifollicular stimulation was influenced by pathology.
A key feature of this study is the absence of luteal phase support in one-third of cycles, which does not seem to impact the achievement of a live birth. This result, which challenges current protocols, needs to be confirmed through prospective randomized studies.

Keywords : hypothalamic amenorrhea, ovulation induction, GnRH pump

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

FACULTÉ
DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS