

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 102

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie-Obstétrique

Par

Delphine FERRIER-CHERON

Née le 08 Mars 1980 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 2010

LES PROTOCOLES LONGS AGONISTES DE LA GnRH EN FIV ± ICSI.

ETUDE DE LA DUREE DE TRAITEMENT NECESSAIRE

A LA DESENSIBILISATION HYPOPHYSAIRE ET INFLUENCE

SUR LES CHANCES DE GROSSESSE.

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Agnès COLOMBEL

Membres du jury : Monsieur le Professeur Henri-Jean PHILIPPE

Monsieur le Professeur Patrice LOPES

Monsieur le Docteur Xavier AIREAU

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
GENERALITES : La GnRH « Gonadotropin Releasing Hormone » et ses analogues agonistes	10
I. Structure et activité de la GnRH et de ses agonistes	10
A. Historique	10
B. Molécule de la GnRH	10
1. Structure	10
2. Activité	11
C. Les agonistes de la GnRH	12
1. Structure	12
2. Activité	12
II. Pharmacologie	13
A. Analogues agonistes de la GnRH utilisés en FIV	13
B. Voies d'administration	13
III. Application en stimulation de l'ovulation FIV ± ICSI	13
A. Intérêts des agonistes de la GnRH avant stimulation ovarienne	13
B. Type de protocole	14
1. Protocole long	14
2. Protocole court	15
IV. Effets secondaires du traitement par agoniste de la GnRH	15
A. Hypo-oestrogénie	15
B. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO)	15
C. Autres	16
V. Avantages connus du traitement prolongé par agoniste de la GnRH avant stimulation ovarienne pour FIV±ICSI	16
A. Endométriose sévère	16
B. Programmation des cycles de stimulation chez les patientes freinées au terme du délai habituel	17
MATERIEL ET METHODE	19

I. Description de l'étude.....	19
A. Patientes.....	19
B. Description du protocole de stimulation ovarienne.....	19
1. <i>Stimulation ovarienne</i>	19
2. <i>Modalités de surveillance de la stimulation ovarienne</i>	21
3. <i>Déclenchement</i>	21
4. <i>Ponction ovocytaire</i>	21
5. <i>Supplémentation lutéale</i>	21
C. Procédure de FIV±ICSI et transfert embryonnaire.....	21
II. Analyse statistique.....	22
A. Données recueillies.....	22
B. Paramètres étudiés.....	23
C. Tests statistiques.....	23
RESULTATS	24
I. Résultats comparatifs des 2 populations étudiées.....	24
A. Principales caractéristiques des 2 populations étudiées.....	24
1. <i>Durée et type d'infécondité</i>	24
2. <i>Caractéristiques cliniques des populations étudiées</i>	25
3. <i>Caractéristiques biologiques des populations étudiées</i>	26
4. <i>Recours aux différentes techniques de FIV</i>	26
B. Caractéristiques de la stimulation ovarienne et résultats de la ponction ovocytaire.....	27
C. Issue de la tentative de FIV ± ICSI.....	28
1. <i>Embryons obtenus et transfert embryonnaire</i>	28
2. <i>Taux de grossesses et de naissances vivantes par ponction et par transfert</i>	29
II. Influence de la durée de blocage supplémentaire sur les taux de grossesse chez les patientes du groupe 1.....	30
III. Influence du type de protocole sur la durée de blocage, les caractéristiques de la stimulation ovarienne et les taux de grossesses.....	32
A. Proportion de patientes nécessitant un blocage prolongé en fonction du protocole utilisé.....	32
B. Caractéristiques de la stimulation ovarienne en fonction du protocole.....	32
C. Taux de grossesse en fonction du protocole.....	33
IV. Analyse d'autres facteurs prédictifs de grossesse.....	34

A. Influence du SOPK sur les taux de grossesse.....	34
B. Influence de l'IMC sur les taux de grossesse.....	35
DISCUSSION.....	37
I. Caractéristiques de la population.....	37
II. Influence du type de protocole agoniste long sur la désensibilisation hypophysaire et les résultats en FIV± ICSI.....	38
A. Initiation du traitement par agoniste de la GnRH : phase folliculaire précoce ou phase lutéale ?	38
B. Formes d'administration de l'agoniste de la GnRH : quotidienne ou mensuelle ?.....	38
III. Influence de la prolongation du traitement agoniste pour défaut de désensibilisation hypophysaire sur les résultats en FIV± ICSI.....	39
A. Influence sur la réponse à la stimulation ovarienne.....	40
B. Influence sur les taux de grossesse.....	42
C. Influence de la durée de blocage supplémentaire par agoniste de la GnRH sur les taux de grossesse.....	43
IV. Valeur pronostique du taux d'E2 après traitement par agoniste de la GnRH et intérêt de la prolongation du traitement en l'absence de désensibilisation complète au-delà du délai standard de 2 semaines.....	43
V. Influence de la prolongation du traitement agoniste pour défaut de désensibilisation hypophysaire et du SOPK.....	44
VI. Influence de la prolongation du traitement agoniste pour défaut de désensibilisation hypophysaire et de l'IMC.....	45
CONCLUSION.....	46
BIBLIOGRAPHIE.....	47

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Molécule de la GnRH.	10
Figure 2 : Activité de la GnRH.	11
Figure 3 : Protocole long agoniste de la GnRH.	20
Figure n°4 : Courbe ROC analysant la durée du blocage par agoniste de la GnRH pour prédire le taux de grossesse.	30

Tableau 1 : Type et durée moyenne d'infécondité.	24
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des populations étudiées.	25
Tableau 3 : Bilan hormonal à J3 des populations étudiées.	26
Tableau 4 : Proportion des différentes techniques de FIV.	26
Tableau 5 : Résultats de la stimulation ovarienne et de la ponction ovocytaire.	27
Tableau 6 : Résultats de la tentative de FIV ± ICSI.	28
Tableau 7 : Taux de grossesse par ponction.	29
Tableau 8 : Taux de grossesse par transfert.	29
Tableau 9 : Taux de βHCG positifs en fonction de la durée de traitement supplémentaire par agoniste de la GnRH.	30
Tableau 10 : Taux de βHCG positifs en fonction de la durée du blocage : analyse du seuil de 14 jours.	31
Tableau 11 : Taux de βHCG positifs en fonction de la durée du blocage : analyse du seuil de 21 jours.	31
Tableau 12 : Proportion de blocage prolongé selon le protocole.	32
Tableau 13 : Caractéristiques de la stimulation ovarienne en fonction du protocole.	33
Tableau 14 : Taux de grossesse en fonction du protocole.	33
Tableau 15 : Taux de βHCG positifs en fonction de la présence ou non d'un SOPK.	34
Tableau 16 : Taux de βHCG positifs chez les patientes des 2 groupes présentant un SOPK.	34
Tableau 17 : Taux globaux de βHCG positifs et de grossesse clinique en fonction de l'IMC des patientes.	35
Tableau 18 : Taux de βHCG positifs chez les patientes des 2 groupes en fonction de l'IMC.	35
Tableau 19 : Taux de βHCG positifs chez les patientes des 2 groupes ayant un IMC ≥ 30 kg/m².	36
Tableau 20 : Description des principales études s'intéressant aux patientes « slow responders ».	40
Tableau 21 : Résultats de la stimulation ovarienne des principales études s'intéressant aux patientes « slow responders ».	41
Tableau 22 : Taux de grossesses dans les principales études s'intéressant aux patientes « slow responders ».	42

INTRODUCTION

Dans la fin des années 1980, les analogues agonistes de la GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) ont révolutionné l'efficacité de la prise en charge en fécondation in vitro (FIV). En association aux gonadotrophines, jusqu'alors utilisées seules, ils ont permis d'augmenter de façon significative les taux de grossesses [1-4]. Bien que le protocole long agoniste de la GnRH doive faire face à l'essor croissant des antagonistes, il est encore considéré comme le protocole standard en FIV [5,6]. Son intérêt est d'obtenir une désensibilisation hypophysaire avant de débiter la stimulation ovarienne par gonadotrophines, permettant d'éviter la survenue d'un pic prématuré de LH (*Luteinizing Hormone*). Cette désensibilisation est habituellement installée après 10 à 20 jours de traitement par agoniste de la GnRH [5]. Cependant, chez certaines patientes, dites « slow responders » ou « delayed responders », la désensibilisation hypophysaire n'est pas effective à l'issue de ce délai. Le traitement par agoniste de la GnRH est alors poursuivi jusqu'à désensibilisation complète, retardant ainsi le début de la stimulation ovarienne. Dans la littérature, on dispose de peu de données concernant l'impact de la durée du traitement par agoniste de la GnRH avant stimulation ovarienne sur les taux de grossesse en FIV ± ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*), en dehors du cas particulier de l'endométriose sévère [7]. Dans la littérature, il est admis que lorsque la désensibilisation hypophysaire est installée dans le délai habituel, la prolongation du traitement agoniste, dans le seul but de retarder le début de la stimulation ovarienne pour des raisons organisationnelles, n'a pas d'impact négatif sur l'issue de la tentative [8-12]. Mais quels sont les effets de la prolongation du traitement par agoniste de la GnRH chez les patientes non freinées à l'issue de 2 semaines de traitement? Le retard d'installation de la désensibilisation hypophysaire et la prolongation du traitement agoniste ont-ils des effets néfastes sur la réponse ovarienne à la stimulation et les résultats de la tentative de FIV ± ICSI? Quelle est l'influence du type de protocole agoniste long utilisé (quotidien ou mensuel)? La présence d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et l'indice de masse corporel (IMC) ont-ils un impact sur les résultats de la tentative de FIV ± ICSI chez ces patientes? Ce sont les questions auxquelles nous avons tenté de répondre.

GENERALITES : La GnRH « Gonadotropin Releasing Hormone » et ses analogues agonistes

I. Structure et activité de la GnRH et de ses agonistes

A. Historique

La GnRH est un décapeptide hypothalamique qui agit sur l'antéhypophyse en stimulant la sécrétion des gonadotrophines : FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) et LH (*Luteinizing Hormone*). Cette découverte date de 1960 [13]. C'est au début des années 1970 que la molécule de la GnRH a été isolée par *Schally*, ouvrant la voie à son développement industriel et à la synthèse de ses analogues [14,15].

B. Molécule de la GnRH

1. Structure

Le gène du précurseur de la GnRH est situé sur le chromosome 8. Ce précurseur formé de 92 acides aminés est transformé en GnRH, un décapeptide (10 acides aminés) [Figure 1]. Les acides aminés 1 à 3 déterminent l'activité biologique de la molécule. Les acides aminés 1 et 10 correspondent au site de liaison avec le récepteur. La glycine, en position 6, est le site où s'effectue la protéolyse physiologique par des endopeptidases qui dégradent la molécule, expliquant sa demi-vie courte [14].

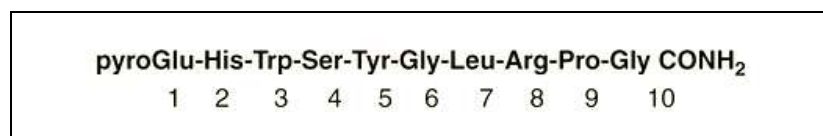


Figure 1 : Molécule de la GnRH.

2. Activité

La GnRH, synthétisée par des neurones spécialisés de l'hypothalamus antérieur (noyau arqué), migre le long de la tige pituitaire pour agir sur les cellules de l'antéhypophyse. Elle se

fixe sur les récepteurs antéhypophysaires et stimule à la fois la synthèse et la libération des gonadotrophines: FSH et LH [13,16,17] [Figure 2].

C'est à la fin des années 1970 qu'a été mise en évidence une caractéristique fondamentale de l'action de l'hypothalamus sur l'antéhypophyse : la sécrétion pulsatile de GnRH. En effet, seule cette sécrétion pulsatile induit une sécrétion de FSH et LH [18]. C'est ainsi qu'au début des années 1980 ont été rapportées les premières grossesses obtenues après administration pulsatile de GnRH chez des patientes présentant une aménorrhée hypothalamo-hypophysaire [19,20].

Une sécrétion continue de GnRH entraîne au contraire une diminution de la sécrétion des gonadotrophines, par un phénomène de désensibilisation hypophysaire avec une diminution du nombre de récepteurs à la GnRH et à une sécrétion hypophysaire de FSH et LH moins actives (modification de leur glycosylation) [18,21].

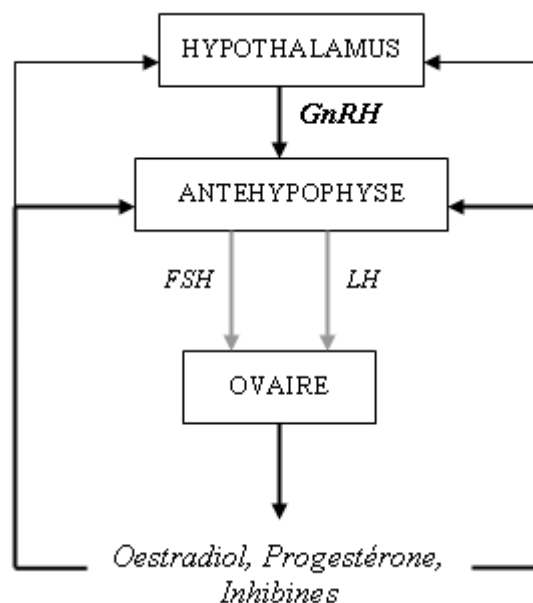


Figure 2 : Activité de la GnRH.

C. Les agonistes de la GnRH

1. Structure

Des modifications de structure de la GnRH ont été réalisées afin d'augmenter l'affinité de la molécule pour le récepteur ou d'allonger la demi-vie plasmatique par une plus grande résistance à la dégradation enzymatique. Dès 1973, *Schally* fit la synthèse de plusieurs analogues dont la triptoréline (D-Trp6-LHRH). Les agonistes de la GnRH sont produits en substituant un D-aminoacide à la glycine de l'hormone naturelle, ce qui diminue leur sensibilité aux protéases et leur procure ainsi une durée de vie supérieure. La modification de l'acide aminé en position 10 augmente également l'activité biologique par une plus grande affinité au récepteur par rapport à l'hormone native [22,23].

2. *Activité*

Lors d'un traitement chronique par un agoniste de la GnRH, on observe un effet biphasique :

- une phase initiale de stimulation de la synthèse des gonadotrophines ou effet « flare-up », par augmentation du nombre de récepteurs à la GnRH (« upregulation »). L'augmentation du taux plasmatique de LH est supérieure à celle de FSH. La sécrétion des stéroïdes sexuels est stimulée d'où une élévation du taux d'oestradiol.
- secondairement apparaît un phénomène de désensibilisation hypophysaire qui entraîne un effondrement de la sécrétion des gonadotrophines. Cette désensibilisation est due à l'administration continue de l'agoniste. Les mécanismes sont à la fois des modifications des récepteurs hypophysaires à la GnRH, avec diminution de leur nombre (« down regulation ») et des phénomènes post-récepteurs et post-transcriptionnels (modification de la glycosylation des gonadotrophines entraînant une sécrétion de FSH et de LH à bioactivité effondrée). L'hypophyse devient réfractaire à la stimulation par l'agoniste de la GnRH et au rétrocontrôle positif de l'oestradiol, conduisant à une diminution des taux plasmatiques de gonadotrophines. En l'absence de stimulation, l'ovaire devient inactif, les stéroïdes sexuels diminuent. Ce phénomène réversible de désensibilisation réalise une véritable « castration chimique » qui est la base de l'utilisation thérapeutique des agonistes de la GnRH [24,25].

II. Pharmacologie

A. Analogues agonistes de la GnRH utilisés en FIV

L'administration thérapeutique de la GnRH pose un problème pharmacologique en raison de sa dégradation biologique rapide. Les modifications de structure chimique permettent aux agonistes d'avoir une demi-vie supérieure [22,23]. Les différents analogues agonistes diffèrent par leur affinité au récepteur et leur demi-vie. La dose et la fréquence des administrations dépendent des caractéristiques pharmacologiques des molécules.

En France, la molécule utilisée dans le cadre d'une stimulation ovarienne pour FIV est la triptoréline (Décapeptyl[®], laboratoire Ipsen Pharma, France). La triptoréline et la leuproréline (Enantone[®], laboratoire Takeda, France) sont également indiquées dans le traitement de l'endométriose. Dans d'autres pays, la leuproréline, la buséréline et la nafaréline sont également utilisées en stimulation ovarienne [26].

B. Voies d'administration

L'absorption orale n'est pas utilisée en raison d'une faible biodisponibilité, de même que les voies vaginale et rectale. L'administration parentérale permet une biodisponibilité supérieure à 90%. La voie sous-cutanée est utilisée pour les produits à action courte (12 heures). Les formes « à libération prolongée » injectées par voie intramusculaire permettent une action longue (28 jours à 3 mois). Les formes nasales sont utilisées dans les pays anglo-saxons [27].

III. Application en stimulation de l'ovulation pour FIV ± ICSI

A. Intérêts des agonistes de la GnRH avant stimulation ovarienne

Le but est de se libérer des sécrétions hypophysaires endogènes et notamment de bloquer un éventuel pic prématuré de LH, du au rétrocontrôle positif de l'augmentation du taux d'oestradiol. Cette propriété des agonistes a révolutionné l'efficacité de la prise en charge en AMP [28-30]. En effet, la survenue d'un pic prématuré de LH est néfaste car induit une lutéinisation folliculaire prématurée avec arrêt de la maturation ovocytaire ou une ovulation compromettant les résultats de la ponction folliculaire. Avant l'utilisation des agonistes, un pic de LH survenait dans 20 à 25 % des cas, responsable d'un taux important d'arrêts de traitement. Ce risque est tombé à 2% avec l'utilisation des agonistes de la GnRH [30,31].

Leur utilisation associée aux gonadotrophines a permis l'augmentation du nombre d'ovocytes recueillis et surtout du taux de grossesses, par rapport aux stimulations par gonadotrophines seules [1-4]. Chez les patientes traitées par agoniste de la GnRH, un traitement de soutien de la phase lutéale (progestérone et/ou HCG) est recommandé [32].

B. Type de protocole

1. *Protocole long*

Son but est d'obtenir une désensibilisation hypophysaire par administration de l'agoniste de la GnRH avant de débiter la stimulation ovarienne par gonadotrophines. La désensibilisation survient en moyenne au bout de 10 à 20 jours de traitement [33,34]. Le traitement par agoniste de la GnRH peut être débuté soit en phase folliculaire précoce, au 1^{er} ou 2^{ème} jour du cycle considéré [35], soit en phase lutéale, entre le 20^{ème} et le 24^{ème} jour du cycle précédant la stimulation ovarienne. Cette dernière possibilité semble s'accompagner d'une réaction initiale de « flare-up » diminuée en raison d'une réactivité ovarienne moindre en phase lutéale, permettant ainsi de réduire le risque de kyste ovarien fonctionnel [36,37].

Dans ce protocole, 2 formes d'administration de l'agoniste sont possibles : l'injection quotidienne sous-cutanée de 0,1 mg de triptoréline et l'injection intramusculaire unique de 3 mg de triptoréline retard, efficace pendant 28 jours [22,26].

Lorsque la désensibilisation est achevée, la stimulation ovarienne par gonadotrophines est débutée, tout en poursuivant l'administration de l'agoniste jusqu'au jour du déclenchement. Celui-ci est assuré par une injection d'HCG (*Human Chorionic Gonadotrophin*) recombinante.

Le protocole agoniste long est indiqué en première intention chez les patientes a priori « bonnes répondeuses ». Encore considéré aujourd'hui comme le protocole standard, il a été le premier décrit et reste le plus utilisé en France depuis 20 ans [5,6].

2. *Protocole court*

Son but est d'utiliser l'effet de stimulation initiale de l'agoniste. Celui-ci est administré dès le début du cycle (J2-J4) de façon simultanée à l'administration de gonadotrophines.

Secondairement, il induit une désensibilisation hypophysaire qui permet d'éviter la survenue d'un pic prématuré de LH. Dans ce type de protocole, l'administration de l'agoniste est quotidienne et poursuivie jusqu'au jour du déclenchement [36,38,39].

En pratique courante, ce protocole est moins utilisé que le long, qui permet d'obtenir un nombre plus élevé d'ovocytes recueillis et de meilleurs taux de grossesses, malgré la nécessité d'utiliser des doses plus élevées de gonadotrophines [5].

IV. Effets secondaires du traitement par agoniste de la GnRH

A. Hypo-oestrogénie

Les principaux effets secondaires des agonistes de la GnRH sont en rapport avec la carence oestrogénique qu'ils induisent. Ces symptômes, souvent bien tolérés et réversibles à l'arrêt du traitement, peuvent avoir un retentissement plus important en cas de traitement prolongé [22,26,32]. Il s'agit de bouffées vasomotrices, sécheresse vaginale, diminution de la libido, dyspareunie, céphalées, insomnie, instabilité émotionnelle, déminéralisation osseuse (à partir de 6 mois de traitement) [40].

B. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO)

Il s'agit d'une complication majeure de la stimulation par gonadotrophines. Le risque de survenue d'une HSO est augmenté en cas de traitement agoniste associé [22,32,41].

C. Autres

L'effet « flare-up » peut entraîner une aggravation transitoire de pathologies oestrogénodépendantes (augmentation de volume de kystes ovariens, recrudescence des

symptômes douloureux en cas d'endométriose...). Cet effet est moins important si l'administration de l'agoniste est réalisée en phase lutéale [36,37,42].

Les réactions cutanées au point d'injection avec ou sans manifestations générales allergiques sont rares. Le métabolisme lipidique et glucidique n'est pas modifié [43,44]. Les agonistes de la GnRH semblent jouer un rôle favorable sur le risque thromboembolique (diminution de l'activité procoagulante, augmentation de la fibrinolyse) [45].

Leur large utilisation en procréation médicale assistée a montré l'absence de tératogénicité. Aucune conséquence néfaste sur le devenir fœtal n'a été rapportée jusqu'à présent [42].

V. Avantages connus du traitement prolongé par agoniste de la GnRH avant stimulation ovarienne pour FIV ± ICSI

A. Endométriose sévère

L'hypogonadisme induit par les agonistes entraîne une atrophie des lésions endométriosiques. Ils permettent d'améliorer les douleurs pelviennes dans plus de 90 % des cas [26]. Cependant, en dehors des symptômes douloureux, les agonistes n'ont pas démontré d'efficacité dans le traitement de l'infertilité chez les patientes présentant une endométriose légère à modérée [46]. Dans le cas de l'endométriose sévère (stades III et IV), les avantages du traitement prolongé par agoniste avant stimulation ovarienne ont été mis en évidence. En 2006 est parue une revue de la Cochrane Database par *Sallam et al* ayant pour but de déterminer l'efficacité de l'administration d'agoniste de la GnRH pendant 3 à 6 mois avant une tentative de FIV ± ICSI chez les patientes avec endométriose sévère. Elle inclue 3 études prospectives randomisées soit un total de 165 patientes. Les résultats montrent un taux de grossesse clinique significativement supérieur chez les patientes traitées par agoniste de la GnRH par rapport au groupe contrôle (OR 4,28). Au total, l'administration prolongée d'agoniste de la GnRH (3 à 6 mois) avant FIV ± ICSI multiplie par 4 les chances de grossesse et réduit le taux d'annulation de cycles chez les patientes avec endométriose sévère [7].

B. Programmation des cycles de stimulation chez les patientes freinées au terme du délai habituel

Un autre avantage connu du protocole agoniste long, établi par plusieurs études, est qu'il permet une flexibilité dans la programmation des cycles de stimulation et donc des ponctions ovocytaires. En effet, une fois la suppression de l'activité ovarienne installée au bout de 2 semaines de traitement, la prolongation du traitement agoniste seul en retardant l'initiation de la stimulation par gonadotrophines ne semble pas avoir d'impact sur la réponse ovarienne et l'issue de la tentative. Cela permet d'homogénéiser l'activité clinique et biologique des centres d'AMP sur la semaine et si nécessaire de s'adapter à l'organisation de la patiente [8-12]. Ces résultats ressortent de l'étude prospective de *Scott et al* portant sur 165 patientes « bonnes répondeuses » réparties en 5 groupes selon la durée du traitement par agoniste avant stimulation (<20 jours, 20-29 jours, 30-39 jours, 40-49 jours, ≥50 jours). Il s'agit de patientes ayant atteint en temps voulu la suppression de la fonction hypophyso-gonadique, pour lesquelles la durée du traitement agoniste est prolongée pour des raisons d'organisation personnelle et non sélectionnée sur des critères cliniques ou biologiques. Il n'est pas retrouvé de corrélation entre la durée du traitement agoniste et la réponse ovarienne à la stimulation, le taux d'arrêts de traitement et surtout les taux de grossesses biologiques et cliniques [8]. Les mêmes résultats ressortent de plusieurs autres études prospectives [9-11]. Une étude rétrospective retrouve même des effets bénéfiques au traitement prolongé par agoniste. Il s'agit d'une série de 1047 cycles de FIV. Une fois la désensibilisation atteinte (2 semaines), la stimulation par gonadotrophine est débutée entre 0 et 17 jours suivants pour des raisons organisationnelles. Il apparaît de façon significative que l'augmentation de la durée du traitement agoniste s'accompagne d'effets bénéfiques : diminution de la durée de la stimulation et du nombre d'ampoules de gonadotrophines utilisées, augmentation des taux de grossesses biologiques et cliniques malgré l'augmentation significative du taux d'arrêts de cycle [12].

En revanche, on dispose de peu de données sur les patientes pour lesquelles la désensibilisation complète n'est pas installée au bout de 2 semaines de traitement par agoniste de la GnRH. Notre étude s'est intéressée à ces patientes chez qui le traitement agoniste est poursuivi pendant 7 à 28 jours supplémentaires afin d'obtenir une désensibilisation

hypophysaire complète avant de débiter la stimulation ovarienne par gonadotrophines. Elle compare les résultats en FIV ± ICSI de 123 patientes « slow responders » à ceux de 383 patientes freinées dans le délai standard, avec comme critère de jugement principal le taux de grossesses et de naissances vivantes.

MATERIEL ET METHODE

I. Description de l'étude

A. Patientes

Cette étude rétrospective concerne l'ensemble des patientes ayant bénéficié d'un protocole long de stimulation ovarienne utilisant un agoniste de la GnRH en vue d'une FIV conventionnelle ou d'une FIV-ICSI dans le service de Biologie et Médecine de la Reproduction du CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2007. 506 cycles ont été inclus.

B. Description du protocole de stimulation ovarienne

1. Stimulation ovarienne

Le protocole agoniste long est indiqué en première intention chez les patientes a priori « bonnes répondeuses ». Elles sont définies selon les critères suivants : des cycles réguliers de 27 à 35 jours, un compte des follicules antraux (CFA) supérieur à 5, et sur le plan biologique des dosages plasmatiques de 17β -œstradiol (E2) inférieur à 70 pg/ml, de FSH inférieur à 10 UI/l et d'hormone antimüllérienne (AMH) supérieur à 2 µg/l.

Le déroulement du protocole agoniste long est résumé dans la figure 3. La désensibilisation hypophysaire par analogue agoniste de la GnRH est débutée au 2^{ème} jour du cycle considéré par la stimulation ovarienne. La molécule utilisée est la triptoréline (Décapeptyl®). Le traitement comporte soit une injection sous-cutanée quotidienne de 0,1 mg de triptoréline (protocole long quotidien), soit une injection intramusculaire unique de 3 mg de triptoréline retard (protocole long mensuel).

A l'issue de 2 semaines de traitement, les taux plasmatiques d'E2, de LH et de FSH sont mesurés et une échographie pelvienne endovaginale est pratiquée (échographe Sonosite Titan, sonde de 8,5 Mhz). Les prélèvements sont analysés par le même laboratoire et les échographies sont réalisées par trois opérateurs expérimentés.

La suppression complète de l'activité ovarienne est définie par les critères suivants :

- sur le plan biologique : E2 < 40 pg/ml, LH < 4 UI/ml, progestérone < 1 ng/ml
- sur le plan échographique : absence de follicule mesurant plus de 6 mm et épaisseur de l'endomètre inférieure à 4 mm.

Si la désensibilisation est adéquate, la stimulation ovarienne par FSH recombinante (Gonal-f[®], laboratoire Merck Serono, France ou Puregon[®], laboratoire Schering Plough, France) est alors débutée à des doses adaptées aux caractéristiques cliniques et biologiques de chaque patiente. Parallèlement le traitement par agoniste est poursuivi (par ½ ampoule quotidienne de triptoréline 0,1 mg en cas de protocole long quotidien). Le groupe 2 (ou groupe « contrôle ») est ainsi formé de 383 patientes.

Si l'oestradiol est supérieur à 40 pg/ml et/ou devant la présence d'un follicule mesurant plus de 6 mm, la stimulation n'est pas débutée. Dans ce cas, le traitement par agoniste est poursuivi seul et un nouveau contrôle biologique et échographique est effectué à une semaine, et ainsi de suite jusqu'à ce que la désensibilisation soit achevée. Chez ces patientes, le début de la stimulation peut ainsi être repoussé d'un délai de 7 à 28 jours. Le groupe 1 (ou groupe « étudié ») est ainsi formé de 123 patientes. Lorsque la désensibilisation est complète, la stimulation ovarienne est menée de la même façon que dans le groupe 1 avec poursuite du traitement agoniste en parallèle.

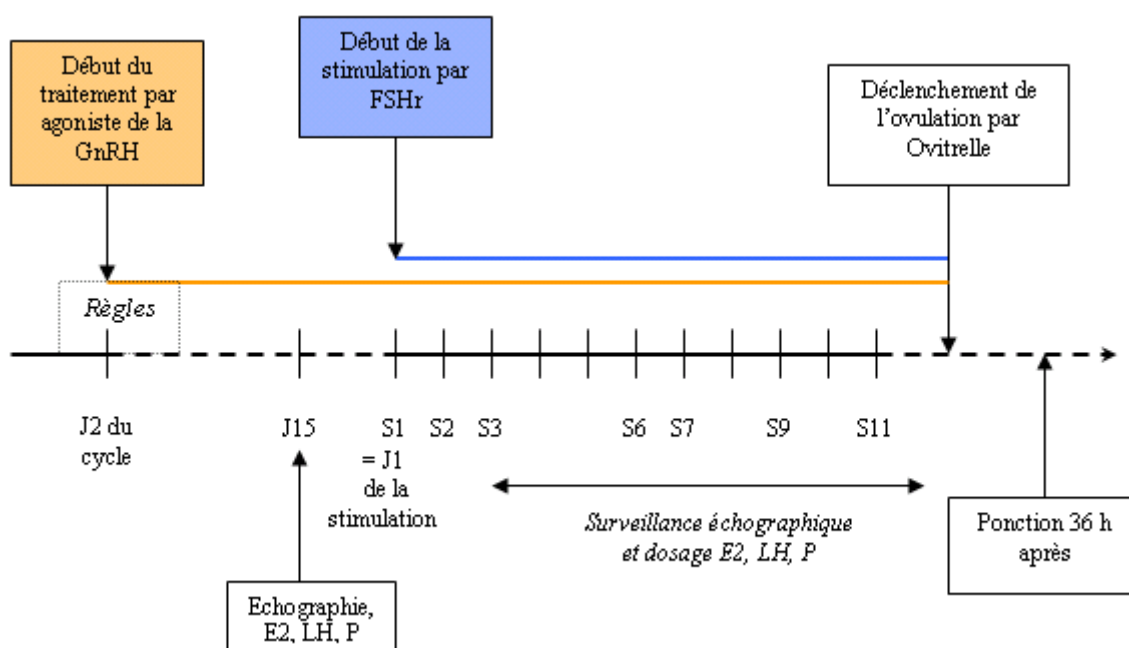


Figure 3 : Protocole long agoniste de la GnRH.

2. Modalités de surveillance de la stimulation ovarienne

La surveillance rapprochée de la réponse ovarienne à la stimulation par gonadotrophines comprend des dosages plasmatiques d'E2 répétés, débutés entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de

stimulation, et des échographies régulières. Les prélèvements sont analysés par le même laboratoire et les échographies sont réalisées par les mêmes opérateurs. Le traitement par gonadotrophine est adapté en fonction de ces résultats.

3. Déclenchement

Le déclenchement est assuré par l'injection sous-cutanée de 250 µg d'HCG recombinante (Ovitrelle[®], laboratoire Merck Serono, France) lorsque les critères de déclenchement suivants sont réunis : présence d'au moins 3 follicules de diamètre supérieur à 17 mm et d'un taux d'E2 concordant (de 100 à 200 pg/ml par follicule de plus de 14 mm).

4. Ponction ovocytaire

Le prélèvement ovocytaire échoguidé est réalisé au bloc opératoire 36 heures après le déclenchement, par voie vaginale, sous anesthésie locale ou générale.

5. Supplémentation lutéale

Toutes les patientes bénéficient d'un traitement de soutien de la phase lutéale par 400 mg de progestérone naturelle intravaginale quotidienne pendant les 15 jours suivant la ponction.

C. Procédure de FIV±ICSI et transfert embryonnaire

Au laboratoire, la fécondation est réalisée soit par FIV conventionnelle soit par ICSI selon l'indication.

En 2007, dans notre centre, le transfert d'un embryon unique au stade de blastocyste à J5-J6 était proposé en première intention. Le transfert d'un seul embryon était privilégié afin de diminuer le taux de grossesses multiples. Dans certaines conditions et en fonction des données embryologiques, les patientes ont bénéficié d'un transfert de 2 embryons à J2-J3 (environ 20% des cas).

Les embryons surnuméraires sont congelés s'ils présentent des critères de bonne qualité et après consentement du couple.

La grossesse est attestée par le dosage des β HCG plasmatiques réalisé 11 jours après le transfert et par l'échographie à 7-8 semaines d'aménorrhée (SA) visualisant l'activité cardiaque.

II. Analyse statistique

A. Données recueillies

Les données concernant les caractéristiques des patientes et des cycles de stimulation, ainsi que les résultats de la tentative ont été comparés entre les patientes du groupe 1 (nécessitant une durée supérieure à 14 jours de traitement par agoniste pour atteindre une désensibilisation hypophysaire adéquate), et celles du groupe 2 qui avaient achevé leur désensibilisation au bout des 14 jours.

Le critère de jugement principal est le taux de grossesses cliniques et surtout de naissances vivantes par ponction et par transfert en fonction de la durée du blocage par agoniste de la GnRH.

Les données concernant les caractéristiques cliniques des patientes sont : la durée d'infertilité (en années) et son caractère primaire ou secondaire, l'âge (en années), l'indice de masse corporelle (IMC en kg/m^2), le tabagisme, la durée du cycle menstruel, l'existence d'une endométriose, et l'existence d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), défini selon les critères de Rotterdam en 2003 (présence d'au moins 2 critères sur les 3 critères suivants : oligo ou anovulation, hyperandrogénie clinique et/ou biologique, aspect échographique d'OPK).

Les données concernant les caractéristiques cliniques des conjoints des patientes sont : le tabagisme et le recours aux différentes techniques de FIV (FIV conventionnelle, ICSI, FIV avec sperme de donneur).

Les données concernant les caractéristiques biologiques des patientes sont les taux plasmatiques de base : d'AMH (en $\mu\text{g/l}$), de FSH (en UI/l), de LH (en UI/l), d'E2 (en pg/ml), de testostérone (en $\mu\text{g/l}$), de TSH (en $\mu\text{UI/ml}$) et de prolactine (en ng/ml).

Les données concernant les cycles de stimulation sont : le type de protocole agoniste long (quotidien ou mensuel), la durée de la stimulation ovarienne, la dose totale de FSH recombinante utilisée, les arrêts de traitement pour réponse insuffisante et, dans le groupe 1, le nombre de jours supplémentaires de traitement agoniste (au-delà de 14 jours) avant de débiter la stimulation.

Les données concernant les résultats de la FIV ± ICSI sont : le nombre d'ovocytes recueillis, le nombre et la qualité des embryons obtenus à J3, le nombre et la qualité des embryons transférés et le recours ou non à la congélation embryonnaire.

B. Paramètres étudiés

Les résultats recueillis en terme de taux de grossesses comportent :

- les β HCG plasmatiques positifs 11 jours après le transfert,
- les grossesses cliniques, définies par la présence d'une activité cardiaque à l'échographie réalisée à 7 ou 8 semaines d'aménorrhée,
- les naissances d'enfant vivant.

C. Tests statistiques

Les tests statistiques suivants ont été utilisés : test de Student et test de Mann-Whitney pour comparer les variables quantitatives, test de Chi2 pour comparer les proportions.

Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

Dans le groupe 2, l'effet de la durée du traitement par agoniste de la GnRH sur la probabilité de grossesse a été analysé par une courbe ROC (*Receiver Operator Characteristics Curve*). L'objectif de cette analyse est de rechercher un effet « seuil », c'est-à-dire une durée de blocage au-delà de laquelle le taux de grossesses chute significativement.

RESULTATS

I. Résultats comparatifs des 2 populations étudiées

A. Principales caractéristiques des 2 populations étudiées

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des 2 populations étudiées sont résumées dans les tableaux 1 à 4.

1. *Type et durée moyenne d'infécondité*

Les résultats sont similaires dans les 2 groupes étudiés [Tableau 1]. Environ 80% des cycles sont réalisés chez des patientes présentant une infécondité primaire ou primo-secondaire (fausse couche précoce, grossesse extra-utérine). Seules 20% d'entre elles ont eu un ou plusieurs enfants, de façon spontanée ou non. La durée moyenne de l'infécondité est de 3,74 années dans le groupe 1 et de 3,90 années dans le groupe 2.

		Groupe 1: blocage "prolongé" n=123	Groupe 2: blocage "standard" n=383	p
Type d'infécondité	Primaire et primo- secondaire	81,30% (n=100)	78,33% (n=300)	ns
	Secondaire	18,70% (n=23)	21,67% (n=83)	ns
Durée d'infécondité (années)		3,74 [1-14] ± 2,22	3,90 [0,5-15] ± 2,12	ns

(ns = non significatif)

Tableau 1 : *Type et durée moyenne d'infécondité.*

2. *Caractéristiques cliniques des populations étudiées*

L'âge moyen de la population féminine est de 32,3 ans dans le groupe 1 et de 30,7 ans dans le groupe 2. Dans les deux groupes, l'indice de masse corporel (IMC) moyen est de 23,4 kg/m².

Dans le groupe 1, la proportion des patientes ayant des cycles courts est statistiquement plus importante que dans le groupe 2 : 17,07% contre 9,4% (p=0,02). Dans le groupe 1, il y a plus de patientes avec des cycles normaux que dans le groupe 2 : 59,35% contre 49,09% (p=0,05). Dans le groupe 2, la proportion de patientes présentant des cycles longs est statistiquement plus importante que dans le groupe 1 : 40,21% contre 22,76% (p<0,001). Ces derniers résultats concordent avec ceux concernant la présence d'un syndrome des ovaires polykystique (SOPK). Dans le groupe 2, la proportion de patientes avec SOPK est plus importante que dans le groupe 1 : 35,25% contre 26,02%, mais cette différence n'est pas significative (p=0,06).

Le compte des follicules antraux (CFA) n'a pas été étudié car cette donnée manquait dans un grand nombre de dossiers (patientes a priori « bonnes répondeuses », bilan hormonal normal). Respectivement dans le groupe 1 et le groupe 2, 7,32% et 4,96% des patientes présentent une endométriose, ce qui n'est pas statistiquement différent. Les patientes et leurs conjoints sont non fumeurs dans 70 à 80% des cas. Ces résultats sont résumés dans le tableau 2.

		Groupe 1	Groupe 2	p
Age moyen (années)		32,30 [21-41] ± 3,86	30,72 [18-42] ± 4,24	ns
IMC (kg/m ²)		23,40 [16-45] ± 4,93	23,40 [15-47] ± 4,55	ns
Durée du cycle menstruel	< 27 jours	17,07% (n=21)	9,40% (n=36)	0,02
	27-30 jours	59,35% (n=73)	49,09% (n=188)	0,05
	>30 jours	22,76% (n=28)	40,21% (n=154)	<0,001
Présence d'un SOPK		26,02% (n=32)	35,25% (n=135)	ns
Présence d'une endométriose		7,32% (n=9)	4,96% (n=19)	ns
Tabagisme	féminin	21,14% (n=26)	25,59% (n=98)	ns
	masculin	33,33% (n=41)	33,16% (n=127)	ns

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des populations étudiées.

3. Caractéristiques biologiques des populations étudiées

Le bilan hormonal à J3 est normal sur l'ensemble des patientes [Tableau 3]. Dans le groupe 1, le taux moyen de FSH s'élève à 6,46 UI/l, le taux moyen de LH à 5,65 UI/l, le taux moyen

d'E2 à 43,61 pg/ml. Les résultats du groupe 2 ne présentent pas de différence significative, les taux hormonaux moyens sont les suivants : FSH à 6,35 UI/l, LH à 5,25 UI/l, E2 à 37,38 pg/ml. Les taux moyens d'hormone anti-müllérienne (AMH) sont comparables dans les deux groupes : 5,02 ng/ml dans le groupe 1 et 5,40 ng/ml dans le groupe 2.

	Groupe 1	Groupe 2	p
FSH (UI/l)	6,46 [1,7-14,2] ± 1,85	6,35 [2-13,6] ± 1,52	ns
LH (UI/l)	5,65 [1,6-24,5] ± 3,38	5,25 [0,1-17] ± 2,34	ns
E2 (pg/ml)	43,61 [3-196] ± 27,53	37,38 [4-137] ± 16,98	ns
AMH (ng/ml)	5,02 [1-29] ± 4,75	5,40 [1-23,6] ± 3,79	ns
TSH (µUI/ml)	1,77 [0,3-4,2] ± 0,81	1,84 [0,2-7,4] ± 1,11	ns
Prolactine (ng/ml)	16,24 [5,2-36,7] ± 7,69	14,70 [0,3-80] ± 9,87	ns
Testostérone (µg/l)	0,45 [0,1-0,9] ± 0,22	0,45 [0,05-2,2] ± 0,22	ns

Tableau 3 : Bilan hormonal à J3 des populations étudiées.

4. Recours aux différentes techniques de FIV

Concernant le recours à la FIV conventionnelle ou avec ICSI, les résultats sont similaires dans les 2 groupes avec une majorité d'indication d'ICSI : 59 % contre 35 % de FIV [Tableau 4].

	Groupe 1	Groupe 2	p
FIV	35,77% (n=44)	35,51% (n=136)	ns
ICSI	59,35% (n=73)	59,01% (n=226)	ns
1/2 FIV - 1/2 ICSI	1,62% (n=2)	1,04% (n=4)	ns
FIV-D	3,25% (n=4)	4,17% (n=16)	ns

Tableau 4 : Proportion des différentes techniques de FIV.

B. Caractéristiques de la stimulation ovarienne et résultats de la ponction ovocytaire

La répartition des types de protocoles prescrits apparaît significativement différente entre les deux groupes. Chez les patientes qui nécessitent une prolongation du traitement agoniste

(groupe 1), la proportion de protocoles longs quotidiens est plus importante que chez les patientes freinées dans le délai standard (groupe 2) : 80,49%, contre 39,69% ($p < 0,0001$). Chez les patientes du groupe 2, la proportion de protocoles longs mensuels est plus importante que chez les patientes du groupe 1 : 60,31% contre 19,51% ($p < 0,0001$). La durée moyenne de la stimulation est d'environ 11 jours dans les 2 groupes. Les patientes du groupe 1 ont nécessité une dose totale moyenne de FSH recombinante plus élevée que celles du groupe 2 : $1979,88 \pm 568,46$ UI versus $1802,97 \pm 588,73$ UI, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Le taux d'arrêts de cycle, dus à une réponse ovarienne insuffisante dans la majorité des cas, est de 13,01% dans le groupe 1 et de 8,09% dans le groupe 2, ce qui n'est pas statistiquement différent.

Le nombre moyen d'ovocytes recueillis par tentative est similaire entre les 2 groupes : 13,48 dans le groupe 1 et 14,70 dans le groupe 2. Ces résultats sont résumés dans le tableau 5.

		Groupe 1	Groupe 2	p
Type de protocole long	quotidien	80,49% (n=99)	39,69% (n=152)	<0,0001
	mensuel	19,51% (n=24)	60,31% (n=231)	<0,0001
Durée de la stimulation (jours)		11,28 [8-14] $\pm$ 1,41	10,99 [8-24] $\pm$ 1,44	ns
Dose totale de FSH recombinante (UI)		1979,88 [675-3650] $\pm$ 568,46	1802,97 [600-3900] $\pm$ 588,73	ns
Arrêts de cycle		13,01% (n=16)	8,09% (n=31)	ns
Nombre d'ovocytes recueillis		13,48 [3-30] $\pm$ 5,51	14,70 [2-38] $\pm$ 6,09	ns

Tableau 5 : Résultats de la stimulation ovarienne et de la ponction ovocytaire.

C. Issue de la tentative de FIV $\pm$ ICSI

1. Embryons obtenus et transfert embryonnaire

Comme le montre le tableau 6, le nombre d'embryons obtenus et la proportion de top embryons à J3 sont similaires dans les 2 groupes.

Parmi les 506 cycles, 108 n'évoluent pas vers un transfert embryonnaire, soit environ 20 % de l'ensemble des cycles, sans différence significative observée entre les 2 groupes. Dans plus de la moitié des cas, la cause est l'échec de la culture prolongée et dans les autres cas, il s'agit d'un échec de fécondation. Concernant le jour du transfert, la répartition entre transfert à J3 et transfert au stade blastocyste est la même entre les 2 groupes avec environ 70% réalisé au stade blastocyste. Le recours à la congélation d'embryons est possible dans environ 20 % des cas et sans différence entre les 2 groupes.

		Groupe 1	Groupe 2	p
Nombre d'embryons à J3		5,62 [0-19] ± 3,97	6,68 [0-20] ± 4,34	ns
Proportion de top embryons à J3		16,70%	20%	ns
Absence de transfert embryonnaire (TE)	Taux global	18,70% (n=23)	22,19% (n=85)	ns
	Proportion de taux d'échec de fécondation	39,13% (n=9)	34,12% (n=29)	ns
	Proportion de taux d'échec de culture prolongée	60,87% (n=14)	65,88% (n=56)	ns
Transfert de 2 embryons à J3		29% (n=29/100)	31,88% (n=95/298)	ns
Transfert d'1 blastocyste		71% (n=71/100)	68,12% (n=203/298)	ns
Cycles avec congélation d'embryons		18,70% (n=23)	22,71% (n=87)	ns

Tableau 6 : Résultats de la tentative de FIV ± ICSI.

2. Taux de grossesses et de naissances vivantes par ponction et par transfert

Le taux de β HCG plasmatiques positifs par ponction est de 36,58% chez les patientes du groupe 1 et de 33,42% chez celles du groupe 2. Les taux de grossesses cliniques par ponction

sont également similaires : 30,08% et 26,89%. En ce qui concerne le taux de naissances vivantes par ponction, il est de 26,02% dans le groupe 1 versus 22,45% dans le groupe 2. Aucune différence statistiquement significative n'est donc retrouvée entre les 2 groupes [Tableau 7].

	Groupe 1	Groupe 2	p
βHCG positifs / ponction	36,58% (n=45/123)	33,42% (n=128/383)	ns
Taux de grossesses cliniques / ponction	30,08% (n=37/123)	26,89% (n=103/383)	ns
Taux de naissances vivantes / ponction	26,02% (n=32/123)	22,45% (n=86/383)	ns

Tableau 7 : Taux de grossesses par ponction.

De la même façon, parmi les cycles ayant abouti au transfert embryonnaire, les taux de grossesse ne présentent pas de différence entre les 2 groupes [Tableau 8]. Les βHCG plasmatiques sont positifs chez 45% des patientes du groupe 1 et 42,95% de celles du groupe 2. Les taux de grossesses cliniques par transfert sont respectivement de 37% et 34,56%. Le taux de naissances vivantes par transfert, qui représente notre critère de jugement principal, n'est pas diminué chez les patientes ayant nécessité un traitement prolongé par agonistes du GnRH : il est de 32% dans le groupe 1 versus 28,86% dans le groupe 2.

	Groupe 1	Groupe 2	p
βHCG positifs / transfert	45% (n=45/100)	42,95% (n=128/298)	ns
Taux de grossesses cliniques / transfert	37% (n=37/100)	34,56% (n=103/298)	ns
Taux de naissances vivantes / transfert	32% (n=32/100)	28,86% (n=86/298)	ns

Tableau 8 : Taux de grossesse par transfert.

II. Influence de la durée de blocage supplémentaire sur les taux de grossesses chez les patientes du groupe 1

Chez les patientes ayant eu un blocage prolongé, nous avons cherché à savoir si la durée de traitement supplémentaire par agoniste de la GnRH avait une influence sur les taux de grossesses. Les résultats sont résumés dans les tableaux 9 à 11 et la figure 4. Il n'apparaît pas de différence entre 7 et 14 jours de traitement supplémentaire (46-47%). Au-delà de 14 jours, le taux de β HCG positifs passe à 25% et au-delà de 21 jours à 0% mais les effectifs sont très faibles.

Durée de blocage supplémentaire (en jours)	7	14	21	28	total
β HCG positifs	45,90% (n=28/61)	47,06% (n=16/34)	25% (n=1/4)	0% (n=0/1)	45% (n=45/100)

Tableau 9 : Taux de β HCG positifs en fonction de la durée de traitement supplémentaire par agoniste de la GnRH.

L'analyse ROC du taux de grossesse en fonction de la durée de blocage n'a pas mis en évidence un seuil au-delà duquel la probabilité de grossesse chute significativement. L'aire sous la courbe (AUC) de la courbe ROC était de 0,521.

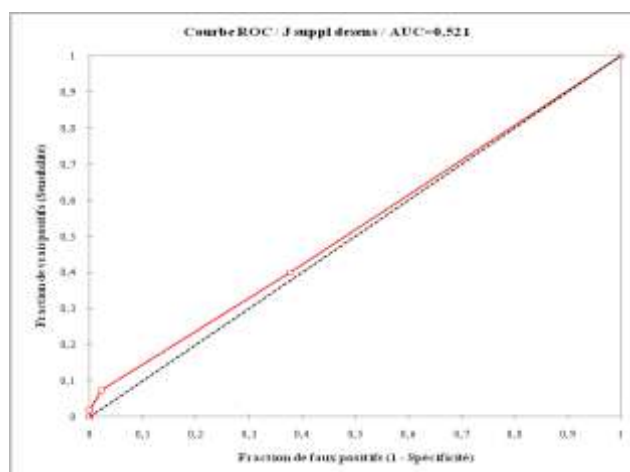


Figure 4 : Courbe ROC analysant la durée du blocage par agoniste de la GnRH pour prédire le taux de grossesse.

Nous avons analysé les résultats en terme de grossesses pour le seuil de 14 jours et celui de 21 jours. Il n'y a pas de différence significative de taux de grossesse que le traitement agoniste soit prolongé de plus ou de moins de 14 jours.

Durée de blocage supplémentaire (en jours)	<14	≥14	p
βHCG positifs	45,90% (n=28/61)	43,59% (n=17/39)	ns

Tableau 10 : Taux de βHCG positifs en fonction de la durée du blocage : analyse du seuil de 14 jours.

Concernant le seuil de 21 jours, le pourcentage de βHCG positifs passe de 46,31% lorsque l'agoniste est prolongé d'une durée inférieure à 21 jours à 20% au-delà. Cette différence n'apparaît pas comme statistiquement significative, mais les effectifs sont très faibles.

Durée de blocage supplémentaire (en jours)	<21	≥21	p
βHCG positifs	46,31% (n=44/95)	20% (n=1/5)	ns

Tableau 11 : Taux de βHCG positifs en fonction de la durée du blocage : analyse du seuil de 21 jours.

III. Influence du type de protocole sur la durée de blocage, les caractéristiques de la stimulation ovarienne et les taux de grossesses

A. Proportion de patientes nécessitant un blocage prolongé en fonction du protocole utilisé

La proportion de patientes ayant nécessité une désensibilisation prolongée (patientes du groupe 1) est statistiquement supérieure avec le protocole long quotidien : 39,44% contre 9,41% avec le protocole long mensuel ($p < 0,0001$). La proportion des patientes freinées à l'issue du délai habituel (patientes du groupe 2) est statistiquement supérieure avec le protocole long mensuel : 90,59% contre 60,56% avec le protocole long quotidien ($p < 0,0001$) [Tableau 12].

	protocole long quotidien (n=251)	protocole long mensuel (n=255)	p
groupe 1	39,44% (n=99)	9,41% (n=24)	<0,0001
groupe 2	60,56% (n=152)	90,59% (n=231)	<0,0001

Tableau 12 : Proportion de blocage prolongé selon le protocole.

B. Caractéristiques de la stimulation ovarienne en fonction du protocole

Comme montré dans le tableau 13, le type de protocole n'a pas d'influence sur la durée de la stimulation ovarienne. Chez les patientes du groupe 1, il n'a pas d'influence sur le nombre de jours supplémentaires de traitement agoniste nécessaire à la désensibilisation.

Par contre, les patientes ayant eu un protocole long quotidien ont nécessité des doses plus importantes de FSH : 2051,49 UI contre 1642,25 UI avec le protocole long mensuel ($p < 0,0001$).

	protocole long quotidien	protocole long mensuel	p
Durée de la stimulation (jours)	11,05 [8-15] $\pm$ 1,33	11,07 [8-24] $\pm$ 1,54	ns
Nombre de jours supplémentaires d'agoniste dans le groupe 1	10,32 [7-28] $\pm$ 4,38	9,62 [7-21] $\pm$ 3,95	ns

Dose totale de FSH recombinante (UI)	2051,49 [675-3900] ± 567,53	1642,25 [600-3900] ± 537,70	<0,0001
--------------------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

Tableau 13 : *Caractéristiques de la stimulation ovarienne en fonction du protocole.*

C. Taux de grossesse en fonction du protocole

Les taux de grossesses n'apparaissent pas différents en fonction du protocole utilisé. Les résultats par ponction et par transfert sont résumés dans le tableau 14. Le taux de β HCG positifs par transfert est de 39,68% avec le protocole long quotidien et de 46,44% avec le protocole long mensuel. De la même manière, il n'y a pas de différence significative concernant le taux de grossesses cliniques par transfert, qui est de 32,67% avec le protocole long quotidien et de 37,44% avec le protocole long mensuel.

		protocole long quotidien	protocole long mensuel	p
β HCG positifs	par ponction	29,89% (n=75/251)	38,43% (n=98/255)	ns
	par transfert	39,68% (n=75/189)	46,44% (n=98/211)	ns
Taux de grossesse clinique	par ponction	24,30% (n=61/251)	30,98% (n=79/255)	ns
	par transfert	32,67% (n=61/189)	37,44% (n=79/211)	ns

Tableau 14 : *Taux de grossesses en fonction du protocole.*

IV. Analyse d'autres facteurs prédictifs de grossesse

A. Influence du SOPK sur les taux de grossesse

Nous avons cherché à savoir si la présence d'un SOPK avait une influence sur la probabilité de grossesse [Tableaux 15 et 16]. Indifféremment de la durée du blocage, il n'y a pas de différence significative du taux de β HCG positifs qu'il y ait un SOPK ou non : 47,41% en cas de SOPK contre 40,40% lorsqu'il est absent. De la même façon, à l'intérieur de chaque groupe (c'est-à-dire en fonction de la durée de blocage), le taux de β HCG positifs n'est pas différent qu'il y ait un SOPK ou non : 51,85% versus 39,70% dans le groupe 1 et 46,30% versus 40,66% dans le groupe 2.

	SOPK +	SOPK -	p
Taux global de β HCG positifs / transfert	47,41% (n=64/135)	40,40% (n=101/250)	ns
Taux de β HCG positifs / transfert dans le groupe 1	51,85% (n=14/27)	39,70% (n=27/68)	ns
Taux de β HCG positifs / transfert dans le groupe 2	46,30% (n=50/108)	40,66% (n=74/182)	ns

Tableau 15 : Taux de β HCG positifs en fonction de la présence ou non d'un SOPK.

Lorsqu'un SOPK est présent, le taux de β HCG positifs par transfert n'est pas différent entre les 2 groupes : 51,85% dans le groupe 1 et 46,30% dans le groupe 2.

SOPK +	groupe 1	groupe 2	p
Taux de β HCG positifs / transfert	51,85% (n=14/27)	46,30% (n=50/108)	ns

Tableau 16 : Taux de β HCG positifs chez les patientes des 2 groupes présentant un SOPK.

B. Influence de l'IMC sur les taux de grossesse

Le tableau 17 résume les taux globaux de grossesse en fonction de l'IMC, en excluant les données manquantes. Indépendamment de la durée du traitement par agoniste, l'IMC a une influence sur les taux de grossesse. Le taux de β HCG positifs est de 27,91% chez les patientes

ayant un IMC ≥ 30 kg/m² contre 45,37% pour un IMC < 30 kg/m² (p=0,029) et le taux de grossesses cliniques respectivement de 16,28% et de 37,57% (p=0,006).

	IMC < 30	IMC ≥ 30	p
Taux global de β HCG positifs / transfert	45,37% (n=157/346)	27,91% (n=12/43)	0,029
Taux global de grossesses cliniques / transfert	37,57% (n=130/346)	16,28% (n=7/43)	0,006

Tableau 17 : Taux globaux de β HCG positifs et de grossesses cliniques en fonction de l'IMC des patientes.

Dans le groupe 1, le taux de β HCG positifs chute significativement avec l'augmentation de l'IMC : il est de 49,41% quand l'IMC est inférieur à 30 kg/m² et de 15,38% quand il est supérieur ou égal à 30 kg/m² (p=0,02). Dans le groupe 2, cette différence n'apparaît pas significative, avec un taux de β HCG positifs de 44,06% quand l'IMC est inférieur à 30 kg/m² et de 33,33% quand il est supérieur ou égal à 30 kg/m². [Tableau 18]

	IMC < 30	IMC ≥ 30	p
Taux de β HCG positifs / transfert dans le groupe 1	49,41% (n=42/85)	15,38% (n=2/13)	0.02
Taux de β HCG positifs / transfert dans le groupe 2	44,06% (n=115/261)	33,33% (n=10/30)	ns

Tableau 18 : Taux de β HCG positifs chez les patientes des 2 groupes en fonction de l'IMC.

Parmi les patientes avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m², on note une différence entre les 2 groupes : le taux de β HCG positifs du groupe 1 est plus bas que celui du groupe 2 : 15,38% contre 33,33%. Mais cette différence n'apparaît pas statistiquement significative, probablement à cause des effectifs très faibles. [Tableau 19]

IMC $\geq$ 30	groupe 1	groupe 2	p
Taux de β HCG positifs / transfert	15,38% (n=2/13)	33,33% (n=10/30)	ns

Tableau 19 : *Taux de β HCG positifs chez les patientes des 2 groupes ayant un IMC $\geq$ 30 kg/m².*

DISCUSSION

I. Caractéristiques de la population

Dans notre série, les patientes n'ayant pas atteint la désensibilisation hypophysaire complète au terme des 2 semaines habituelles de traitement par agoniste de la GnRH (patientes du groupe 1) représentent 24% des 506 protocoles agonistes longs étudiés. Ces dernières présentent des caractéristiques cliniques et biologiques similaires à celles des patientes freinées dans le délai standard (patientes du groupe 2), hormis la durée des cycles menstruels. Les patientes des 2 groupes ne sont pas différentes en terme d'âge moyen, d'IMC, de type et durée d'infécondité, de tabagisme ou de bilan hormonal basal. La proportion de patientes présentant une endométriose est similaire dans les 2 groupes. Il en est de même pour le recours aux différentes techniques de FIV, avec une majorité de FIV-ICSI dans les 2 groupes. En ce qui concerne la durée des cycles, la proportion de patientes ayant des cycles longs (supérieurs à 30 jours) est plus importante parmi les patientes freinées « normalement ». Cela s'explique probablement par une proportion plus importante de SOPK dans ce groupe. Cette différence n'est cependant pas significative.

Dans la littérature, aucun facteur prédictif clinique ni biologique n'a été mis en évidence pour permettre d'identifier les patientes « slow responders ». La durée des cycles est une donnée absente de la majorité des études [47-52].

II. Influence du type de protocole agoniste long sur la désensibilisation hypophysaire et les résultats en FIV ± ICSI

A. Initiation du traitement par agoniste de la GnRH : phase folliculaire précoce ou phase lutéale ?

Le traitement par agoniste de la GnRH peut être débuté soit en phase lutéale du cycle précédant la stimulation, soit en phase folliculaire précoce du cycle considéré. Dans notre étude, nous avons utilisé la triptoréline initiée à J2 du cycle considéré par la stimulation. Dans la plupart des études, l'initiation de l'agoniste se fait de la même façon en phase folliculaire précoce [47-49,51]. D'autres utilisent un traitement agoniste débuté en phase lutéale du cycle précédent [50,52]. Dans la littérature, de nombreuses études prospectives randomisées comparant l'initiation du traitement en phase folliculaire et en phase lutéale ne retrouvent pas de différence de taux de grossesses, la plupart portant sur de faibles effectifs [36,37]. *Ron-El et al*, dans une étude utilisant la triptoréline et incluant 108 patientes dans chaque groupe, n'ont retrouvé aucune différence de taux de grossesses [53]. Une étude, portant sur 223 patientes, a mis en évidence un taux de grossesses supérieur dans le groupe où l'agoniste est débuté en phase lutéale. Le taux de naissances vivantes est significativement supérieur uniquement chez les patientes dont c'est le premier cycle de FIV [54]. Les études sont cependant très hétérogènes entre elles concernant la molécule agoniste de la GnRH utilisée (buséréline ou leuproréline le plus souvent).

B. Formes d'administration de l'agoniste de la GnRH : quotidienne ou mensuelle ?

Avec le protocole agoniste long, 2 formes d'administration de l'agoniste sont possibles : l'injection quotidienne sous-cutanée et l'injection intramusculaire mensuelle de forme retard, efficace pendant 28 jours [22,26]. Dans notre étude, la répartition des protocoles est significativement différente entre les 2 groupes. La proportion de protocoles longs quotidiens est plus importante chez les patientes nécessitant un traitement agoniste prolongé (groupe 1). La proportion de protocoles longs mensuels est plus importante chez les patientes freinées « normalement » (groupe 2). Dans la littérature, les auteurs utilisent le plus souvent un protocole long quotidien.

Etant donnée la différence de répartition des types de protocoles entre les 2 groupes, nous avons analysé les résultats des tentatives en fonction du type de protocole long utilisé. L'ensemble des patientes est alors divisé en 2 groupes : 251 ont bénéficié d'un protocole long quotidien et 255 d'un protocole long mensuel. La proportion de patientes ayant nécessité une désensibilisation prolongée (patientes du groupe 1) est statistiquement supérieure avec le

protocole long quotidien. Nous n'avons pas retrouvé de différence en terme de durée de stimulation ovarienne. En revanche, la dose de FSH recombinante (FSHr) utilisée est significativement supérieure avec le protocole long quotidien. Il semble donc qu'avec le protocole long quotidien, les patientes mettent plus de temps à être désensibilisées et nécessitent par la suite des doses de FSHr plus élevées permettant une durée de stimulation identique à celles qui bénéficient d'un protocole long mensuel. Dans notre étude le protocole long quotidien apparaît donc plus coûteux et aussi moins confortable pour les patientes car nécessitant plus d'injections. Les taux de grossesses biologiques et cliniques quant à eux ne sont pas différents entre les protocoles, ce qui est en accord avec les données de la littérature. En effet, la revue de la Cochrane Database par *Albuquerque et al* ne retrouve pas de différence significative de taux de grossesses cliniques entre les 2 types d'administration. Cette méta-analyse inclue 6 études soit un total de 552 patientes. Les 2 types de protocole long ont une efficacité similaire en terme de : nombre d'ovocytes recueillis, nombre d'embryons obtenus, survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, taux de grossesses cliniques, de naissances vivantes (une seule étude), de fausses-couches, de grossesses multiples. Cependant, dans cette méta-analyse, c'est la forme mensuelle d'agoniste de la GnRH qui nécessite des doses de gonadotrophines et une durée de stimulation significativement plus élevées par rapport à la forme quotidienne [55].

III. Influence de la prolongation du traitement agoniste pour défaut de désensibilisation hypophysaire sur les résultats en FIV ± ICSI

Le tableau 20 résume la méthodologie des principales études s'intéressant aux patientes « slow responders », notamment celle de *Ravhon et al* qui inclue 509 cycles de FIV. Ce sont toutes des études rétrospectives.

		notre étude	Ravhon et al [47]	Alvarez et al [52]	Seifer et al [48]
Nombre de patientes	total	506	509	72	80
	groupe étudié	123	337	45	33
	groupe contrôle	383	172	27	47
Molécule agoniste de la GnRH utilisée		triptoréline	buséréline	leuproréline	leuproréline
Début du traitement agoniste		phase folliculaire précoce	phase folliculaire précoce	phase lutéale	phase folliculaire précoce
Forme d'injection		quotidienne ou mensuelle	quotidienne	quotidienne	quotidienne
Durée du traitement agoniste des 2 groupes avant le début de la stimulation		< 15 jours / ≥ 15 jours	< 15 jours / ≥ 15 jours	< 13 jours / ≥ 13 jours	< 11 jours / ≥ 11 jours
Seuil d'E2 pour définir la désensibilisation		< 40 pg/ml	< 100 pg/ml	< 50 pg/ml	< 40 pg/ml

Tableau 20 : Description des principales études s'intéressant aux patientes « slow responders ».

A. Influence sur la réponse à la stimulation ovarienne

Ravhon et al ont étudié rétrospectivement 509 cycles de FIV répartis en 2 groupes : 172 patientes complètement freinées après 2 semaines et 337 nécessitant 3 semaines ou plus de traitement agoniste pour être désensibilisées. Dans ce dernier groupe, la dose d'agoniste de la GnRH a été augmentée à l'issue des 2 premières semaines de traitement. Les auteurs retrouvent une différence statistiquement significative de durée de stimulation et de dose totale de FSHr entre les 2 groupes. Les patientes non freinées à l'issue des 2 semaines d'agoniste ont une durée de stimulation allongée et nécessitent des doses de FSHr plus importantes. Ces résultats s'expliquent selon les auteurs par l'augmentation de la dose d'agoniste de la GnRH [47].

Seifer et al rapportent une analyse rétrospective de 80 cycles de FIV, comparant 47 patientes avec un taux d'E2 < 40 pg/ml à l'issue de 11 jours de traitement par agoniste de la GnRH à 33 patientes ayant nécessité une prolongation du traitement (de 7 à 21 jours supplémentaires) pour être correctement freinées. Dans cette étude, les caractéristiques de la stimulation

ovarienne ne sont pas différentes entre les 2 groupes mais le nombre d'embryon obtenu est significativement inférieur chez les patientes non freinées dans le délai habituel [48]. *Goswami et al* retrouvent des résultats similaires [50].

Notre étude ne retrouve pas de différence entre les 2 groupes en terme de durée de stimulation, dose totale de FSHr, taux d'arrêt de cycle, nombre d'ovocytes recueillis et nombre d'embryons obtenus à J3.

Dans une étude rétrospective de plus faible effectif utilisant l'acétate de leuprolide débuté en phase lutéale, *Alvarez et al* ne rapportent pas non plus de différence entre 27 patientes ayant moins de 13 jours de traitement agoniste et 45 patientes ayant plus de 13 jours de traitement pour être correctement freinées [52].

Concernant les arrêts de cycles, comme dans notre étude, il n'est pas retrouvé de différence dans la littérature.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 21.

	notre étude			Ravhon et al [47]			Alvarez et al [52]			Seifer et al [48]		
	groupe 1	groupe 2	p	groupe étudié	groupe contrôle	p	groupe étudié	groupe contrôle	p	groupe étudié	groupe contrôle	p
Durée de stimulation	11,3 ± 1,4	11 ± 1,4	ns	13,7 ± 3,6	12,6 ± 2,4	0,0001	10 ± 1,6	9 ± 1,9	ns	10	10	ns
Dose totale de gonadotrophine	1803 ± 588	1980 ± 568	ns	3400 ± 1550	2865 ± 1405	0,0001	1900 ± 390	1800 ± 480	ns	2257,5 ± 45	2212,5 ± 60	ns
Arrêts de cycle	13%	8%	ns	17,20%	15,70%	ns	4,40%	3,70%	ns	15,10%	2,10%	ns
Nombre d'ovocytes recueillis	13,5 ± 5,5	14,7 ± 6,1	ns	9,4 ± 4,5	9,6 ± 4,7	ns	11,8 ± 5	13,5 ± 7,1	ns	9 ± 1	10 ± 0,8	ns
Nombre d'embryons obtenus	5,6 ± 4	6,7 ± 4,3	ns	5,3 ± 3,1	5,4 ± 3,5	ns	<i>np</i>	<i>np</i>	<i>np</i>	4,95 ± 0,1	6,4 ± 0,1	0,02

(*np* = non précisé)

Tableau 21 : Résultats de la stimulation ovarienne des principales études s'intéressant aux patientes « slow responders ».

B. Influence sur les taux de grossesse

Nous n'avons mis en évidence aucune différence entre les 2 groupes en terme de taux de grossesse que ce soit le taux de β HCG positifs, de grossesses cliniques et de naissances vivantes. La prolongation du traitement agoniste (de 7 à 28 jours supplémentaires) n'a entraîné aucun effet péjoratif sur l'issue de la tentative de FIV $\pm$ ICSI. De la même façon, *Ravhon et al* ne retrouvent pas de différence du taux de grossesses cliniques entre les 2 groupes.

Seifer et al retrouvent une différence significative du taux de β HCG positifs, qui est plus bas chez les patientes nécessitant plus de 2 semaines d'agoniste mais cette différence n'est plus significative si l'on considère les taux de grossesses cliniques [48]. Seuls *Alvarez et al* ont trouvé une diminution significative du taux de grossesses cliniques chez ces patientes, malgré une réponse identique à la stimulation ovarienne [52]. Ces résultats sont à analyser avec prudence compte tenu des faibles effectifs de ces 2 études (respectivement 80 et 72 patientes). Contrairement à notre travail, aucune de ces études n'a évalué les taux de naissances vivantes. Ces résultats sont résumés dans le tableau 22.

	notre étude			Ravhon et al [47]			Alvarez et al [52]			Seifer et al [48]		
	groupe 1	groupe 2	p	groupe étudié	groupe contrôl e	p	groupe étudié	groupe contrôle	p	groupe étudié	groupe contrôle	p
Taux de β HCG positifs par ponction	36,58%	33,42%	ns	np	np	np	np	np	np	12%	34%	0,036
Taux de grossesses cliniques par ponction	30,08%	26,89%	ns	20,60%	20,10%	ns	20%	44%	<0,05	12%	30%	ns
Taux de naissances vivantes par ponction	26,02%	22,45%	ns	np	np	np	np	np	np	np	np	np

Tableau 22 : Taux de grossesses dans les principales études s'intéressant aux patientes « slow responders ».

C. Influence de la durée de blocage supplémentaire par agoniste de la GnRH sur les taux de grossesse

Chez les patientes ayant eu plus de 2 semaines de traitement agoniste, nous n'avons pas trouvé de différence significative en terme de taux de grossesse quelques soit le nombre de jours de traitement supplémentaire. Au-delà de 21 jours de traitement supplémentaire, le taux de grossesse diminue de façon importante mais non significative, probablement en raison du faible effectif de patientes dans ce sous-groupe. Dans la littérature, les études sont très hétérogènes en terme de nombre de jours supplémentaires d'agoniste de la GnRH. Il n'a pas été établi de seuil au-delà duquel les chances de grossesse chuteraient significativement.

IV. Valeur pronostique du taux d'E2 après traitement par agoniste de la GnRH et intérêt de la prolongation du traitement en l'absence de désensibilisation complète au-delà du délai standard de 2 semaines

Plusieurs études se sont intéressées à l'intérêt du taux d'E2 à l'issue des 2 semaines de traitement agoniste comme facteur prédictif de la réponse ovarienne à la stimulation et de l'issue de la FIV ± ICSI. La plupart des auteurs considèrent comme pertinent le fait de synchroniser la cohorte folliculaire avant de débiter la stimulation ovarienne [47-49]. Malgré tout, certains mettent en doute l'intérêt du taux d'E2 post-agoniste de la GnRH. C'est le cas de *Calhaz-Jorge et al* dans une étude rétrospective de 570 cycles de FIV utilisant un protocole agoniste long débuté en phase folliculaire précoce. Les patientes sont séparées en 3 groupes en fonction du taux d'E2 avant le début de la stimulation par gonadotrophine (<20 pg/ml, 20 à 50 pg/ml, 51 à 100 pg/ml). La stimulation par HMG est débutée quel que soit le taux d'E2, sans prolongation du traitement par agoniste de la GnRH. Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée entre les 3 groupes en terme de taux d'arrêts, de durée de stimulation, de nombre d'ampoules de gonadotrophine utilisées, de nombre d'ovocytes recueillis, de taux de fécondation et surtout de taux de grossesses et de naissances vivantes. Les auteurs concluent que le degré de désensibilisation hypophysaire en début de stimulation n'a pas d'effet sur la réponse ovarienne et l'issue de la FIV [51]. *Goswami et al* mettent en

évidence des résultats identiques. Les auteurs ont analysé 96 cycles de patientes « delayed responders ». Dans le sous-groupe de patientes dont la stimulation ovarienne par gonadotrophine est débutée alors que l'E2 est élevé après 12 jours d'agoniste, il n'y a pas de diminution du taux de grossesses cliniques par rapport aux patientes dont le taux d'E2 est bas, malgré une diminution du nombre d'ovocytes recueillis et d'embryons obtenus [50]. Les mêmes conclusions sont retrouvées par *Senöz et al* [56].

Ces derniers résultats semblent remettre en cause la nécessité de prolonger le traitement par agoniste de la GnRH chez les patientes « slow responders ». Chez ces patientes, faut-il débuter la stimulation par gonadotrophine malgré un taux d'E2 élevé ou faut-il prolonger le traitement par agoniste jusqu'à désensibilisation hypophysaire complète avant de débuter la stimulation ovarienne ? Seule une étude prospective randomisée pourrait conclure sur cette question.

V. Influence de la prolongation du traitement agoniste pour défaut de désensibilisation hypophysaire et du SOPK

Nous avons cherché à savoir si la présence d'un SOPK avait une influence sur les chances de grossesse dans chacun des 2 groupes. Dans l'ensemble de la population, les taux de grossesse qu'il y ait un SOPK ou non ne sont pas différents. Ces résultats concordent avec ceux de la méta-analyse de *Heijnen et al* sur les issues de FIV chez les patientes avec SOPK par rapport à celles sans SOPK. Les auteurs retrouvent des taux de grossesses et de naissances vivantes similaires entre les 2 groupes. En revanche, chez les patientes présentant un SOPK ayant recours à la FIV, il y a plus d'arrêts de cycles, un nombre plus important d'ovocytes recueillis et un taux de fécondation plus bas que chez les patientes sans SOPK [57].

De la même façon, à l'intérieur de chacun des 2 groupes, nous n'avons pas retrouvé de différence de taux de grossesse en fonction de la présence ou non d'un SOPK.

Si l'on considère uniquement les patientes présentant un SOPK et leur taux de grossesse en fonction de la durée du traitement agoniste, ils ne sont pas différents entre le groupe 1 et le groupe 2. *Ravhon et al* ne retrouvent pas non plus de différence dans leur sous-groupe de patientes avec SOPK quel que soit la durée du traitement par agoniste [47].

VI. Influence de la prolongation du traitement agoniste pour défaut de désensibilisation hypophysaire et de l'IMC

Dans notre étude, les taux de grossesses biologiques et cliniques dans la population globale sont significativement inférieurs chez les patientes obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) par rapport aux patientes non obèses. Il en est de même dans le groupe de patientes « slow responders », en revanche cette différence n'est pas significative dans le groupe 2. Si l'on considère uniquement les patientes avec un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ et leurs taux de grossesse en fonction de la durée du traitement agoniste, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes, même si le taux de grossesse apparaît deux fois moins élevé chez les patientes dont le traitement agoniste est prolongé. Ceci s'explique probablement par le faible effectif de patientes dans le sous-groupe ayant un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Dans la littérature, l'impact de l'obésité sur les résultats en FIV reste controversé. L'interprétation des résultats est rendue difficile par la définition inhomogène de l'obésité entre les études. Il semble que l'obésité n'entraîne pas de diminution des taux de grossesses en FIV mais une augmentation significative du taux de fausses-couches précoces, paramètre que nous n'avons pas étudié dans notre série [58-60]. Aucune étude n'a comparé les taux de grossesses en fonction de l'obésité et de la durée du traitement par agoniste de la GnRH.

CONCLUSION

Le protocole long agoniste de la GnRH reste le protocole standard en FIV [5,6]. Son intérêt est d'obtenir une désensibilisation hypophysaire permettant de se libérer des sécrétions endogènes de gonadotrophines avant de débiter la stimulation ovarienne. Cette désensibilisation est atteinte en moyenne en 10 à 20 jours de traitement [5,33,34]. Certaines patientes cependant ne sont pas freinées à l'issue de ce délai et nécessitent une prolongation du traitement par agoniste de la GnRH pour atteindre une désensibilisation complète. Nous n'avons mis en évidence aucun facteur prédictif clinique ou biologique qui permettrait d'identifier ces patientes « slow responders ». Dans notre étude, la prolongation du traitement par agoniste de la GnRH chez ces patientes n'a entraîné aucun effet péjoratif sur la réponse à la stimulation ovarienne. La durée de stimulation, la dose totale de FSHr utilisée ou les taux d'arrêts de cycles, sont identiques à ceux des patientes freinées au délai habituel. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes en terme de taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes, quel que soit le nombre de jours de traitement supplémentaire. Dans notre étude, il semble préférable d'utiliser le protocole agoniste long mensuel qui permet l'installation plus rapide de la désensibilisation hypophysaire et l'utilisation de doses de FSHr moins importantes. Mais il n'y a pas de différence de taux de grossesse entre le protocole long mensuel et quotidien, en accord avec les données de la littérature.

D'autre part, la présence d'un SOPK n'a pas d'influence sur les taux de grossesse chez ces patientes « slow responders ». En revanche, le taux de grossesse chez les patientes obèses est diminué, à la fois dans l'ensemble de la population de notre étude et dans le groupe de patientes « slow responders », par rapport aux patientes non-obèses. Le taux de grossesse des patientes obèses apparaît plus bas chez les patientes « slow responders » que chez les patientes freinées dans le délai habituel mais cette différence n'est pas statistiquement significative, probablement en raison du faible effectif de patientes obèses dans notre étude. Seule une étude comparant les taux de grossesses à la fois en fonction de l'IMC et de la durée du traitement par agoniste de la GnRH permettrait de conclure.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hughes EG, Fedorkow DM, Daya, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992 ; 58 : 888-896.
- [2] Smits J, Devroey P, Camus M, Deschacht J, Khan I, Staessen C *et al.* The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod* 1988 ; 3 : 585-590.
- [3] Wildt L, Diedrich K, Van der Ven H, Al Hasani S, Hubner H, Klasen R. Ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization controlled by GnRH agonist administered in combination with human menopausal gonadotrophins. *Hum Reprod* 1986 ; 1 : 15-19.
- [4] Neveu S, Hedon B, Bringer J, Chinchole JM, Arnal F, Humeau C *et al.* Ovarian stimulation by a combination of a gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropins for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987 ; 47 : 639-643.
- [5] Daya S. Gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (CD001299).
- [6] Rossin B, Pouly JL, Belaisch-Allart J, De Mouzon J, groupe FIVNAT. La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines. *Gynecol Obstet Fertil* 2009 ; 37 : 864-872.
- [7] Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (CD004635).

- [8] Scott RT, Neal GS, Illions EH, Hayslip CA, Hofmann GE. The duration of leuprolide acetate administration prior to ovulation induction does not impact ovarian responsiveness to exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 1993 ; 60 : 247-253.
- [9] Chang SY, Lee CL, Wang ML, Hu ML, Lai YM, Chang MY *et al.* No detrimental effects in delaying initiation of gonadotropin administration after pituitary desensitization with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1993 ; 59 : 183-186.
- [10] Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Bletsas R, Milingos S, Makris N *et al.* The effect of the duration of GnRH-agonist down regulation before ovarian stimulation on the biological and clinical outcome after intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 ; 80 : 251-255.
- [11] Fábregues F, Balasch J, Creus M, Cívico S, Carmona F, Puerto B *et al.* Long-term down-regulation does not improve pregnancy rates in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1998 ; 70 : 46-51.
- [12] Damario MA, Moomjy M, Tortoriello D, Moy F, Davis OK, Rosenwaks Z. Delay of gonadotropin stimulation in patients receiving gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy permits increased clinic efficiency and may enhance in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates. *Fertil Steril* 1997 ; 68 : 1004-1010.
- [13] Mc Cann SM, Taleisnick S, Friedman HM. LHRH activity in the hypothalamic extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960 ; 104 : 432-445.
- [14] Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RM, Matsuo TW, Debeljuk L. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971 ; 43 : 393-399.
- [15] Guillemin R, Amoss M, Blackwell R, Burgus R, Grant G, Ling N *et al.* Polypeptides antagonists of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor. *Gynecol Invest* 1971 ; 2 : 2-12.

- [16] Conn PM. The molecular basis of gonadotropin-releasing hormone action. *Endoc Rev* 1986 ; 7 : 3-10.
- [17] Hazum E, Conn PM. Molecular mechanism of GnRH action. The GnRH receptor. *Endoc Rev* 1988 ; 9 : 379-386.
- [18] Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysal response to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1978 ; 202 : 631-633.
- [19] 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 51 : 1214-1216.
- [20] Schoemaker J, Simons AH, Van Osnabrugge GJ, Lugtenburg C, Van Kessel H. Pregnancy after prolonged pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone in a patient with clomiphene-resistant secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 ; 52 : 882-885.
- [21] Rabin D, Mc Neil LW. Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 51 : 873-876.
- [22] Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endoc Rev* 2006 ; 27 : 170-207.
- [23] Filicori M. Gonadotrophin-releasing hormone agonists. A guide to use and selection. *Drugs* 1994 ; 48 : 41-58.
- [24] Labrie F, Auclair C, Cusan L, Lemay A, Belanger A, Kelly PA *et al.* Inhibitory effects of treatment with LHRH or its agonists on ovarian receptor levels and function. *Adv Exp Med Biol* 1979 ; 112 : 687-693.

[25] Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *Annu Rev Med* 1994 ; 45 : 391-405.

[26] Letouzey V, Reyftmann L, Brunet C, Dechaud H, Hedon B. Agonistes de la “gonadotropin-releasing hormone” (GnRH). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 90-A-80, 2009.

[27] Yamazaki I. Serum concentration patterns of an GnRH agonist, gonadotropins and sex steroids after subcutaneous, vaginal, rectal and nasal administration of the agonist to pregnant rats. *J Reprod Fertil* 1984 ; 72 : 129-136.

[28] Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS. Induction of ovulation for in-vitro fertilization using buserelin and gonadotrophins. *Lancet* 1984 ; 2 : 1284-1285.

[29] Fleming R, Adam AH, Barlow DH, Black WP, MacNaughton MC, Coutts JR. A new systematic treatment for infertile women with abnormal hormone profiles. *Br J Obstet Gynaecol* 1982 ; 89 : 80-83.

[30] Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990 ; 5 : 357-376.

[31] Healy D, Rogers PA, MaLachlan RI. Management of unsatisfactory superovulation responses in an IVF programme. *Hum Reprod* 1986 ; 1 : 20-26.

[32] Hayden C. GnRH analogues : applications in assisted reproductive techniques. *Eur J Endocrinol* 2008 ; 159 : 17-25.

[33] Martin MC. Gonadotropin-releasing hormone agonists and the induction or augmentation of ovulation. *J Reprod Med* 1989 ; 34 : 1034-1038.

[34] Barbieri RL, Hornstein MD. Assisted reproduction-in vitro fertilization success is improved by ovarian stimulation with exogenous gonadotropins and pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Endoc Rev* 1999 ; 20 : 249-252.

- [35] Smits J, Van Den AE, Bollen N, Camus M, Devroey P, Tournaye H *et al.* The effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist in the follicular phase on in-vitro fertilization outcome in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 1992 ; 7 : 1098-1102.
- [36] Pellicer A, Simon C, Miro F, Castellvi RM, Ruiz A, Ruiz M *et al.* Ovarian response and outcome of in vitro fertilization in patients treated with gonadotrophin-releasing hormone analogues in different phases of the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1989 ; 4 : 285-289.
- [37] San Roman GA, Surrey ES, Judd HL, Kerin JF. A prospective randomized comparison of luteal phase versus concurrent follicular phase initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992 ; 58 : 744-749.
- [38] Huirne JA, Lambalk CB, Van Loenen AC, Schats R, Hompes PG, Fauser BC *et al.* Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs* 2004 ; 64 : 297-322.
- [39] Smits J, Devroey P, Van Steirteghem AC. Endocrinology in luteal phase and implantation. *Br Med Bull* 1990 ; 46 : 709-719.
- [40] Damewood MD, Schlaff WD, Hesla JS, Rock JA. Interval bone mineral density with long-term gonadotropin-releasing hormone agonist suppression. *Fertil Steril* 1989 ; 52 : 596-599.
- [41] Forman RG, Frydman R, Egan D *et al.* Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization : a European series and a proposal for prevention. *Fertil Steril* 1990 ; 53 : 502-509.
- [42] Janssens RM, Brus L, Cahill DJ, Huirne JA, Schoemaker J, Lambalk CB. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Hum Reprod* 2000 ; 6 : 505-518.
- [43] Bühler K, Winkler U, Schindler AE. Influence of hormone levels, lipids metabolism and reversibility of endocrinological changes after leuporelin acetate depot therapy. *Clin Therapeut* 1992 ; 14 : 104-113.

- [44] Goldman GA, Tadir Y, Ovadia J, Fisch B. The impact of D-Trp6 LH-RH on carbohydrate metabolism. *J Assist Reprod Genet* 1993 ; 10 : 78-81.
- [45] Winkler U, Bühler K, Koslowski S, Oberhoff C, Schindler AE. Plasmatic haemostasis in gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy: effects of leuprolide acetate depot on coagulatory and fibrinolytic activities. *Clin Therapeut* 1992 ; 14 : 114-120.
- [46] Barlow DH. Nafarelin in the treatment of infertility caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162 : 576-579.
- [47] Ravhon A, Aurell R, Lawrie H, Margara R, Winston RM. The significance of delayed suppression using buserelin acetate and recombinant follicle-stimulating hormone in a long protocol in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 2000 ; 73 : 325-329.
- [48] Seifer DB, Thornton KL, DeCherney AH, Lavy G. Early pituitary desensitization and ovarian suppression with leuprolide acetate is associated with in vitro fertilization-embryo transfer success. *Fertil Steril* 1991 ; 56 : 500-504.
- [49] Penzias AS, Lee G, Seifer DB, Shamma FN, DeCherney AH, Reindollar RH *et al.* Aberrant estradiol flare despite gonadotropin-releasing hormone-agonist-induced suppression is associated with impaired implantation. *Fertil Steril* 1994 ; 61 : 558-560.
- [50] Goswami SK, Chakravarty BN, Kabir SN. Significance of an abnormal response during pituitary desensitization in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 1996 ; 13 : 374-380.
- [51] Calhaz-Jorge C, Leal F, Cordeiro I, Proença H, Barata M, Pereira-Coelho AM. Pituitary down-regulation in IVF cycles: is it necessary to use strict criteria? *J Assist Reprod Genet* 1995 ; 12 : 615-619.
- [52] Alvarez C, Cremades N, Blasco N, Bernabeu R. Influence of gonadotrophin-releasing hormone agonist total dose in the ovarian stimulation in the long down-regulation protocol for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 2366-2369.

- [53] Ron-El R, Herman A, Golan A, van der Ven H, Caspi E, Diedrich K. The comparison of early follicular and midluteal administration of long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1990 ; 54 : 233-237.
- [54] Urbancsek J, Witthaus E. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996 ; 65 : 966-971.
- [55] Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (CD002808).
- [56] Senöz S, Gülekli B, Turhan NO, Ozakşit G, Odabaşı AR, Oral H *et al.* Do the suppression criteria in GnRH-a cycles predict in vitro fertilization outcome? *Gynecol Endocrinol* 1995 ; 9 : 91-96.
- [57] Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 ; 12 : 13-21.
- [58] Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007 ; 13 : 433-444.
- [59] Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 ; 127 : 88-93.
- [60] Lashen H, Ledger W, Bernal AL, Barlow D. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 712-715.

NOM : FERRIER-CHERON

PRENOM : Delphine

Titre de Thèse : Les protocoles longs agonistes de la GnRH en FIV $\pm$ ICSI. Etude de la durée de traitement nécessaire à la désensibilisation hypophysaire et influence sur les chances de grossesse.

RESUME

Le protocole long agoniste de la GnRH reste le protocole standard en FIV. Il permet d'obtenir une désensibilisation hypophysaire en 10 à 20 jours de traitement par agoniste de la GnRH avant de débiter la stimulation ovarienne par gonadotrophines. Certaines patientes cependant ne sont pas freinées à l'issue de ce délai et nécessitent une prolongation du traitement pour atteindre une désensibilisation complète. Notre étude de 506 cycles de FIV $\pm$ ICSI utilisant un protocole long agoniste de la GnRH, a comparé les résultats de ces patientes dites « slow responders » à celles freinées dans le délai habituel. Nous n'avons retrouvé aucune différence significative en terme de réponse à la stimulation ovarienne (durée de stimulation, dose totale de FSHr utilisée et taux d'arrêts de cycles), de taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes, quel que soit le nombre de jours de traitement agoniste supplémentaire. Dans notre étude, le protocole agoniste long mensuel a permis l'installation plus rapide de la désensibilisation hypophysaire et l'utilisation de doses de FSHr moins importantes que le protocole long quotidien, mais sans différence en terme de taux de grossesses.

MOTS CLES

Fécondation In Vitro

Agoniste de la GnRH

Désensibilisation hypophysaire

Réponse ovarienne

Taux de grossesses

Taux de naissances vivantes