

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N° 117

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES Gynécologie-Obstétrique

Par

Anne My-Linh LE TRONG

Née le 19 Avril 1977 à Nîmes

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2008

**FACTEURS PREDICTIFS DE SUCCES DANS LES PROTOCOLES
DE STIMULATION OVARIENNE EN FECONDATION IN VITRO
UTILISANT UN ANTAGONISTE DE LA GnRH.**

Président du Jury : 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 François-Xavier LAURENT

Monsieur le Docteur Sébastien EVRARD

Sommaire

I. INTRODUCTION	7
II. GENERALITES	8
A. RAPPEL SUR LA FOLLICULOGENESE	8
1. <i>Phase de recrutement initial</i>	8
2. <i>Phase de recrutement cyclique</i>	9
B. BASES PHYSIOLOGIQUES DU CYCLE OVARIEN CHEZ LA FEMME	9
1. <i>Première phase du cycle : la phase folliculaire</i>	10
2. <i>Deuxième phase du cycle : la phase lutéale</i>	11
C. IMPORTANCE DE LA FENETRE DE FSH LORS DE LA STIMULATION MONOFOLLICULAIRE PHYSIOLOGIQUE : RECRUTEMENT, SELECTION, DOMINANCE	12
1. <i>Recrutement cyclique</i>	12
2. <i>Sélection</i>	13
3. <i>Dominance</i>	13
D. PRINCIPES FONDAMENTAUX DE LA STIMULATION OVARIENNE MULTIFOLLICULAIRE PAR FSH RECOMBINANTE EN FECONDATION IN VITRO	14
E. BASES MOLECULAIRES ET FONCTION DES ANTAGONISTES DE LA GNRH	15
F. MODE D'ADMINISTRATION DE L'ANTAGONISTE DE LA GNRH: DOSE UNIQUE VERSUS DOSES MULTIPLES .	15
G. MOLECULES DISPONIBLES ET INTERET PAR RAPPORT AUX AGONISTES DE LA GNRH	16
III. ETUDE	18
A. MATERIEL ET METHODE.....	18
1. <i>Description de la population</i>	18
a) Type d'infécondité et durée moyenne d'infécondité	18
b) Population féminine.....	19
(1) Caractéristiques cliniques.....	19
(2) Bilan hormonal et marqueurs de la réserve ovarienne.....	19
(3) Etiologie féminine de l'infécondité	19
c) Population masculine	21
(1) Age	21
(2) Origine du sperme et capacitation le jour de la tentative	21
(3) Etiologie masculine de l'infécondité	21
2. <i>Description du protocole de stimulation ovarienne</i>	23
a) Stimulation ovarienne	23
b) Pré-traitement	23
c) Introduction de l'antagoniste.....	23
d) Déclenchement.....	23
e) Ponction ovocytaire.....	24

3.	<i>Modalités de surveillance de la stimulation ovarienne</i>	24
a)	Monitoring échographique.....	24
b)	Monitoring biologique.....	25
c)	Rythme de surveillance.....	25
4.	<i>Description de la procédure de FIV/ICSI</i>	25
5.	<i>Supplémentation lutéale</i>	25
6.	<i>Transfert embryonnaire</i>	25
7.	<i>Paramètres étudiés</i>	26
B.	ANALYSE STATISTIQUE.....	26
C.	RESULTATS.....	27
1.	<i>Résultats descriptifs</i>	27
a)	Stimulation ovarienne.....	27
(1)	Dose de FSH recombinante.....	27
(2)	Jour d'introduction de l'antagoniste.....	28
(3)	Jour du déclenchement.....	28
b)	Ponction ovocytaire.....	29
c)	Transfert embryonnaire.....	29
(1)	Absence de transfert.....	29
(2)	Nombre d'embryons transférés et stade de transfert.....	29
d)	Grossesse.....	30
(1)	Taux de grossesse par cycle.....	30
(2)	Taux de grossesse par transfert.....	30
2.	<i>Analyse des facteurs prédictifs de transfert embryonnaire</i>	31
a)	Analyse univariée.....	31
(1)	Caractéristiques de la population.....	31
(2)	Données de la stimulation ovarienne.....	31
(3)	Résultats de la ponction ovocytaire.....	34
b)	Analyse multivariée.....	35
3.	<i>Analyse des facteurs prédictifs de grossesse évolutive</i>	36
a)	Analyse univariée.....	36
(1)	Caractéristiques de la population.....	36
(2)	Données de la stimulation ovarienne.....	38
(3)	Résultats de la ponction ovocytaire.....	39
(4)	Nombre et stade de développement des embryons transférés.....	40
b)	Analyse multivariée.....	41
D.	DISCUSSION.....	42
1.	<i>Caractéristiques de la population</i>	42
a)	Population féminine.....	42
(1)	Age.....	42
(2)	Durée d'infécondité.....	42
b)	Population masculine.....	43
(1)	Age.....	43
(2)	Sperme le jour de la tentative.....	43

2. Données chronologiques de la stimulation ovarienne : quand introduire l'antagoniste ? quand déclencher ?	44
a) Jour d'introduction de l'antagoniste	44
b) Jour du déclenchement ou durée de la stimulation	45
3. Données biologiques le jour du déclenchement : place controversée de la progestérone.....	47
4. Critères de déclenchement : lesquels choisir ?.....	49
a) Nombre et taille des follicules le jour du déclenchement	49
b) Oestradiol le jour du déclenchement	50
c) Analyse des rapports E2/ovocytes et E2/follicules	51
5. Résultats de la ponction ovocytaire : importance relative du nombre d'ovocytes et du nombre d'embryons à J1	52
6. Transfert embryonnaire : nombre d'embryons transférés et stade de transfert, quelle attitude adopter ?.....	53
a) Intérêt du transfert d'embryon unique	53
b) Stade embryonnaire : J3 versus J5	54
E. CONCLUSION	57
IV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	58

Figures

FIGURE 1 : LA FOLLICULOGENESE : RECRUTEMENT INITIAL ET RECRUTEMENT CYCLIQUE.	8
FIGURE 2 : IMPLICATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE DANS LA PHYSIOLOGIE DU CYCLE OVARIEN....	9
FIGURE 3 : VARIATIONS DES STEROIDES PLASMATIQUES AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL. D'APRES YEN [11]...	11
FIGURE 4 : LA THEORIE BICELLULAIRE. LES CELLULES DE LA THEQUE QUI POSSEDENT DES RECEPTEURS A LA LH PRODUISENT DES ANDROGENES. CEUX-CI SONT AROMATISES DANS LES CELLULES DE LA GRANULOSA, SOUS L'ACTION DE LA FSH. D'APRES ERICKSON[12].	12
FIGURE 5 : CROISSANCE FOLLICULAIRE ET SELECTION DU FOLLICULE DOMINANT. D'APRES GOUGEON[18].	14
FIGURE 6 : SCHEMA DESCRIPTIF DU PROTOCOLE DE STIMULATION OVARIENNE AVEC INTRODUCTION DE L'ANTAGONISTE DE LA GNRH A S6 DE LA STIMULATION.	24
FIGURE 7 : EMBRYONS A 2 ET 4 BLASTOMERES.....	26
FIGURE 8 : EMBRYON STADE MORULA ET JEUNE BLASTOCYSTE. (<i>AVEC L'AIMABLE AUTORISATION DU DOCTEUR MIGUEL JEAN, SERVICE DE BIOLOGIE ET MEDECINE DE LA REPRODUCTION CHU DE NANTES</i>).....	26

Tableaux

TABLEAU 1 : TYPE ET DUREE DE L'INFECONDITE, RANG MOYEN DE LA TENTATIVE DANS LA POPULATION DE L'ETUDE (N=208).	18
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA POPULATION FEMININE SUR 208 CYCLES. ...	20
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA POPULATION MASCULINE SUR 208 CYCLES. ...	22
TABLEAU 4 : RESULTATS DE LA STIMULATION OVARIENNE SUR 208 CYCLES INCLUS DANS L'ETUDE.	28
TABLEAU 5 : RESULTATS DE LA PONCTION SUR 208 CYCLES INCLUS DANS L'ETUDE.	29
TABLEAU 6 : DESCRIPTION DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE APRES EXCLUSION DES 52 CYCLES N'AYANT PAS BENEFICIE D'UN TRANSFERT.	29
TABLEAU 7 : TAUX DE GROSSESSE PAR CYCLE ET PAR TRANSFERT.	30
TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA POPULATION FEMININE ET MASCULINE EN RELATION AVEC LE TRANSFERT EMBRYONNAIRE	32
TABLEAU 9 : DONNEES BIOLOGIQUES ET ECHOGRAPHIQUES DE LA STIMULATION OVARIENNE EN RELATION AVEC LE TRANSFERT EMBRYONNAIRE.....	33
TABLEAU 10 : ANALYSE DU JOUR D'INTRODUCTION DE L'ANTAGONISTE ET DU JOUR DU DECLENCHEMENT DANS LA POPULATION AYANT OBTENU UN TRANSFERT EMBRYONNAIRE (N=156) VERSUS LE RESTE DE LA POPULATION (N=52).	34
TABLEAU 11 : RESULTATS DE LA PONCTION OVOCYTAIRE ET DE LA FECONDATION EN RELATION AVEC LE TRANSFERT EMBRYONNAIRE.	34
TABLEAU 12 : ETUDE DES FACTEURS CORRELES AUX CHANCES DE TRANSFERT.	35
TABLEAU 13 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA POPULATION FEMININE ET MASCULINE EN RELATION AVEC LA GROSSESSE	37
TABLEAU 14 : DONNEES BIOLOGIQUES ET ECHOGRAPHIQUES DE LA STIMULATION OVARIENNE EN RELATION AVEC LA GROSSESSE	38
TABLEAU 15 : ANALYSE DU JOUR D'INTRODUCTION DE L'ANTAGONISTE ET DU JOUR DU DECLENCHEMENT DANS LA POPULATION AYANT OBTENU UNE GROSSESSE EVOLUTIVE (N=36) VERSUS LE RESTE DE LA POPULATION (N=172).	39
TABLEAU 16 : RESULTATS DE LA PONCTION OVOCYTAIRE ET DU TRANSFERT EMBRYONNAIRE EN RELATION AVEC LA GROSSESSE.	39
TABLEAU 17 : ANALYSE DU STADE DE TRANSFERT EMBRYONNAIRE DANS LA POPULATION AYANT OBTENU UNE GROSSESSE EVOLUTIVE (N=36) VERSUS LE RESTE DE LA POPULATION (N=172).	40
TABLEAU 18 : ETUDE DES FACTEURS CORRELES AUX CHANCES DE GROSSESSE.	41

I. Introduction

L'infertilité touche 14,1% des femmes en âge de procréer en France [1] [2].

Depuis la première naissance par Fécondation In Vitro en 1978, les techniques de FIV et d'ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) n'ont fait qu'évoluer. Le développement des molécules de gonadotrophines urinaires puis recombinantes a permis de surpasser le rendement d'une folliculogenèse ovarienne normale et d'augmenter le nombre d'ovocytes disponibles pour la Fécondation In Vitro. Parallèlement, la contrainte imposée par la nature et le risque toujours présent chez une femme stimulée d'ovuler spontanément, ont favorisé la mise en place de molécules inhibant l'ovulation spontanée.

A ce jour, on distingue deux grandes classes de protocoles de stimulation ovarienne en vue d'une FIV/ICSI. Basés sur l'administration de gonadotrophines urinaires ou recombinantes, ils diffèrent par le type de molécule utilisée pour la prévention de l'ovulation « non contrôlée » : les protocoles utilisant les agonistes de la GnRH et les protocoles utilisant les antagonistes de la GnRH. Les deux molécules, agonistes et antagonistes de la GnRH, ont pour but de prévenir un pic spontané de LH, facteur d'ovulation non programmée conduisant à l'abandon du cycle de stimulation ovarienne [3]. Si dans la littérature les protocoles de stimulation ovarienne utilisant les agonistes de la GnRH ont fait la preuve de leur efficacité depuis 1984 [4] en terme de succès de grossesse, ceux utilisant les antagonistes de la GnRH, introduits de façon plus récente [5][6][7], suscitent encore de nombreux débats.

C'est dans l'objectif de déterminer les meilleurs facteurs prédictifs de succès dans ce type de protocole afin d'enrichir les données sur l'utilisation des antagonistes de la GnRH et d'améliorer notre pratique, qu'a été initié ce travail.

II. Généralités

A. Rappel sur la folliculogénèse

Parmi les 1 à 2 millions de follicules primordiaux ovariens présents à la naissance chez la petite fille, seuls demeurent 300 à 500 000 à la puberté. Sur ce stock, 400 à 450 follicules subiront un développement complet jusqu'à l'ovulation, tous les autres évoluant vers l'atrésie après un développement plus ou moins prononcé. La dégénérescence représente donc la destinée habituelle du follicule ovarien. L'évolution vers un follicule mûr pré-ovulatoire et l'ovulation peut être considérée comme une exception [8].

1. Phase de recrutement initial

Si les follicules présents à la puberté sont des follicules au stade primordial, seuls seront recrutés à chaque cycle des follicules au stade pré-antral. Ceci implique une évolution des follicules du stade primordial au stade pré-antral à partir de la puberté. Cette phase de croissance du stade primordial au stade pré-antral marque le premier temps de la folliculogénèse correspondant au recrutement initial des follicules (*figure 1*). Elle se déroule sous le contrôle de facteurs de croissance et dure environ 180 jours. Pendant cette période les gonadotrophines n'ont pas d'influence.

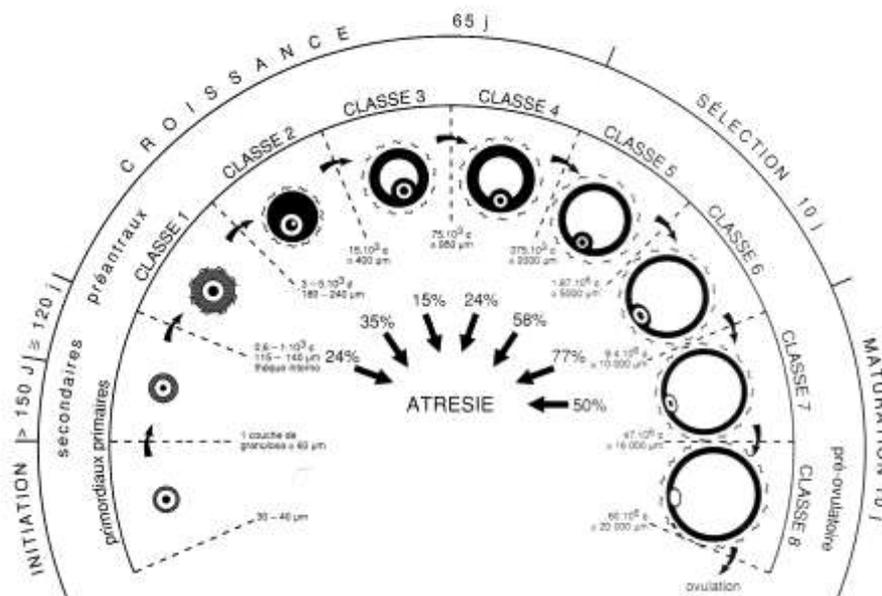


Figure 1 : La folliculogénèse : recrutement initial et recrutement cyclique. D'après Gougeon [9].

2. Phase de recrutement cyclique

La seconde phase de la folliculogénèse est celle du recrutement cyclique, sélection et maturation des follicules pré-antraux jusqu'au stade du follicule dominant mature, qui permettra l'ovulation. Cette phase décisive dure environ 20 jours et se trouve sous la dépendance des gonadotrophines.

B. Bases physiologiques du cycle ovarien chez la femme

Le cycle ovarien conduisant à l'ovulation est sous la dépendance de deux hormones sécrétées par l'anté-hypophyse : la FSH (follicle stimulating hormone) et la LH (luteinizing hormone) (*figure 2*). Ces deux hormones sont elles-même contrôlées par la sécrétion pulsatile de GnRH produite par le noyau arqué de l'hypothalamus [8][10].

Le cycle ovarien est marqué par deux phases, chacune durant environ 14 jours.

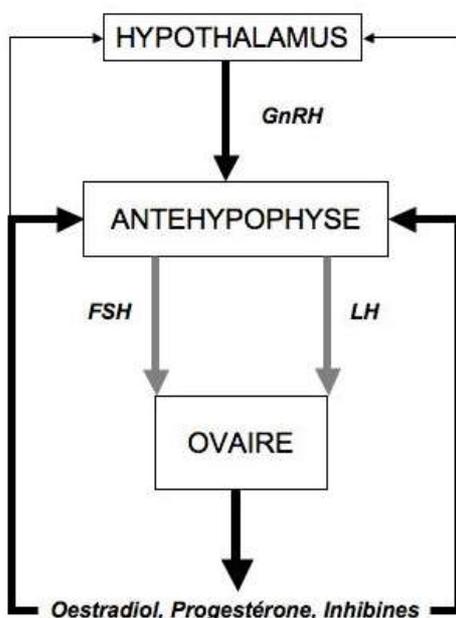


Figure 2 : Implication de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la physiologie du cycle ovarien.

1. Première phase du cycle : la phase folliculaire

Pendant la phase folliculaire, se déroulent la croissance et la maturation d'une cohorte de follicules ovariens, sous l'action de la sécrétion pulsatile des gonadotrophines d'origine hypophysaire (*figure 3*).

Lors de cette phase, la FSH dont l'action est conjuguée avec celle de la LH, stimule le développement folliculaire par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques à la FSH situés dans les cellules de la granulosa des follicules ovariens.

A ce stade, les follicules sont constitués de cellules de la granulosa enfermées dans une sphère thécale. Les cellules de la thèque interne possèdent les récepteurs spécifiques à la LH et synthétisent sous l'action de cette dernière des androgènes (delta-4-androstènedione et testostérone) à partir de la voie métabolique du cholestérol. Les androgènes, transférés au niveau des cellules de la granulosa, sont transformés en oestradiol sous l'action d'une enzyme aromatasé stimulée par la FSH (*figure 4*).

La FSH permet alors une augmentation de la taille des follicules et une stimulation de la sécrétion d'oestradiol par les cellules de la granulosa. Elle entraîne également la mise en place de nouveaux récepteurs à la FSH dans les cellules de la granulosa, mais aussi de nouveaux récepteurs à la LH : l'aromatisation des androgènes en oestrogènes s'intensifie.

Ce processus dure environ 14 jours pendant lesquels la sécrétion d'oestradiol permet la prolifération de l'endomètre utérin et la mise en place de récepteurs aux oestrogènes et de récepteurs à la progestérone.

Durant cette phase, la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires subit à la fois l'influence de la GnRH hypothalamique et le rétro-contrôle de l'oestradiol et de l'inhibine B, produits par les cellules de la granulosa des follicules ovariens.

Lorsque le taux plasmatique d'oestradiol est bas en début de cycle, l'effet de rétro-contrôle est négatif. Enfin lorsque le taux plasmatique d'oestradiol atteint un certain seuil, 200 pg/mL environ, pendant au moins 2 jours, le rétro-contrôle négatif est interrompu. L'effet de l'oestradiol devient facilitant et provoque la décharge pré-ovulatoire des gonadotrophines, sans qu'une augmentation de la sécrétion de la GnRH hypothalamique soit indispensable. Le follicule dominant répond rapidement à ce pic de gonadotrophines par l'achèvement de sa maturation, une sécrétion massive d'oestradiol, la rupture folliculaire, l'ovulation puis la formation du corps jaune.

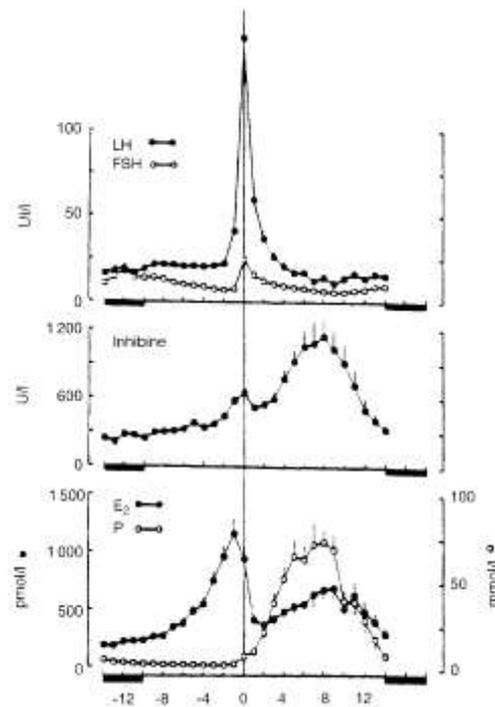


Figure 3 : Variations des stéroïdes plasmatiques au cours du cycle menstruel. D'après Yen [11].

2. Deuxième phase du cycle : la phase lutéale

La deuxième phase du cycle correspond à la phase lutéale ou phase post-ovulatoire. Le corps jaune nouvellement formé sécrète à son tour des oestrogènes dont le taux remonte, et aussi de la progestérone. L'action conjuguée des oestrogènes et de la progestérone, dont les récepteurs spécifiques ont été mis en place lors de la phase folliculaire au niveau de l'endomètre, modifie la fonction endométriale. L'endomètre utérin arrête sa prolifération et devient un endomètre sécrétoire.

Durant cette phase, il existe une sécrétion continue de gonadotrophines. La stimulation du corps jaune est notamment assurée par la sécrétion de la LH post-ovulatoire.

En l'absence de fécondation le corps jaune finit par régresser. A la fin du cycle, la lutéolyse et la chute des taux de progestérone et d'oestrogènes plasmatiques permettent la desquamation de l'endomètre et l'apparition des règles.

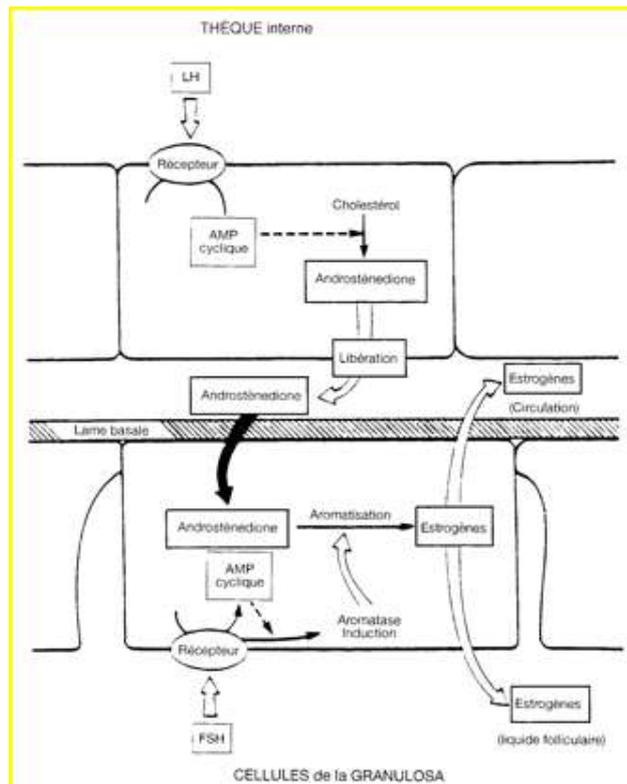


Figure 4 : La théorie bicellulaire. Les cellules de la thèque qui possèdent des récepteurs à la LH produisent des androgènes. Ceux-ci sont aromatisés dans les cellules de la granulosa, sous l'action de la FSH. D'après Erickson[12].

C. Importance de la fenêtre de FSH lors de la stimulation monofolliculaire physiologique : recrutement, sélection, dominance.

Une fois la phase de recrutement initial de la folliculogénèse achevée, des mécanismes de régulation complexes mettant en jeu les gonadotrophines permettent la maturation d'un follicule dominant unique, qui donnera l'ovulation.

1. Recrutement cyclique

A la fin de la phase lutéale du cycle précédent (de J25 à J28), la chute des taux d'inhibine A sécrétée par le corps jaune en voie de lutéolyse, conjuguée à la diminution des taux d'oestradiol et de progestérone, entraîne un rétro-contrôle positif sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. Le taux de FSH augmente alors atteignant un certain seuil, plus faible que lors de la phase folliculaire moyenne, qui permet l'entrée en croissance d'une

cohorte de petits follicules antraux [13]. Ces follicules antraux sont caractérisés par une forte activité mitotique et une sensibilité particulière à la FSH. Ces follicules pré-sélectionnés seraient des follicules primordiaux ayant différencié leur thèque interne sous l'influence de taux de FSH et de LH élevés, sécrétés lors du pic pré-ovulatoire du cycle précédent [8].

2. Sélection

Le follicule dominant est sélectionné dès le début de la phase folliculaire (de J1 à J5). Sa taille est légèrement supérieure à celle des autres follicules qui comportent aussi une activité aromatasase sensible à la FSH et qui poursuivent leur développement plus lentement. Devient dominant le premier follicule capable de synthétiser des oestrogènes. Ce follicule voit alors sa croissance s'accélérer encore sous l'effet de ces oestrogènes qui entraînent la synthèse de nouveaux récepteurs à la FSH (*figure 5*).

3. Dominance

Vers le milieu de la phase folliculaire (de J6 à J10), la sécrétion d'inhibine B par les cellules de la granulosa des follicules recrutés entraîne un rétro-contrôle négatif sur la sécrétion de la FSH hypophysaire. Le follicule le plus mature devient alors dominant par rapport aux autres follicules de la cohorte [14]. En effet, ce follicule dominant est seul capable de continuer son développement malgré des taux progressivement décroissants de FSH [15]. Les autres follicules de la cohorte, insuffisamment stimulés, entrent en atresie. Le follicule dominant bénéficie également de l'effet « FSH-like » de la LH pour laquelle les cellules de la granulosa ont acquis des récepteurs. Cet effet « FSH-like » conduit à une stimulation à la fois de la croissance folliculaire et de la sécrétion d'oestradiol [8].

La diminution progressive du taux de FSH au cours de la phase folliculaire moyenne apparaît donc comme essentielle pour la sélection du follicule dominant unique . C'est ce que l'on appelle la fenêtre de FSH [16][17].

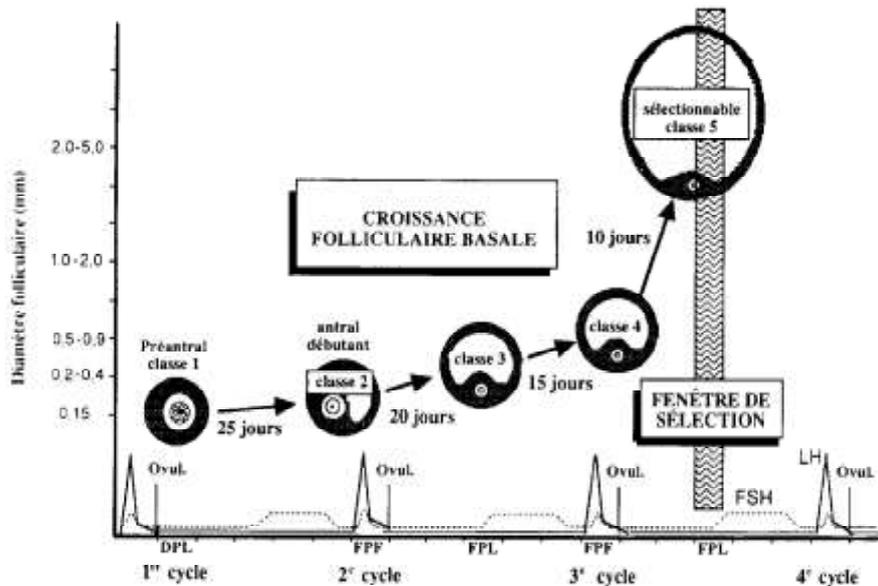


Figure 5 : Croissance folliculaire et sélection du follicule dominant. D'après Gougeon[18].

D. Principes fondamentaux de la stimulation ovarienne multifolliculaire par FSH recombinante en Fécondation In Vitro

Le but d'une stimulation ovarienne en vue de la réalisation d'une Fécondation in Vitro est l'obtention d'une réponse ovarienne multifolliculaire et donc multi-ovocytaire. Ce résultat est obtenu par l'administration de FSH recombinante par voie sous-cutanée en doses quotidiennes. L'exposition prolongée à des doses modérées de FSH exogène, de la phase folliculaire moyenne à la phase folliculaire tardive, permet d'interférer avec la décroissance physiologique de la FSH endogène et de « contrarier » la sélection d'un seul follicule dominant [19][20][21]. La suppression de la fermeture de la fenêtre de FSH autorise ainsi le recrutement de plusieurs follicules [22][20][23].

Il existe actuellement plusieurs types de protocoles de stimulation ovarienne en Fécondation In Vitro. Tous ont pour objet l'obtention d'une réponse ovarienne multifolliculaire et multi-ovocytaire. Deux grandes classes de protocoles cependant se distinguent : les protocoles utilisant les agonistes de la GnRH et les protocoles utilisant les antagonistes de la GnRH.

E. Bases moléculaires et fonction des antagonistes de la GnRH

La molécule de l'antagoniste de la GnRH diffère de la GnRH par des substitutions d'acides aminés au niveau de sa partie NH₂-terminale et au niveau du site de liaison au récepteur [24]. Cette structure permet à l'antagoniste de la GnRH de rentrer en compétition avec la GnRH endogène en se liant à son récepteur, entraînant une inhibition rapide de la sécrétion des gonadotrophines et des hormones stéroïdiennes [25].

L'inhibition du pic spontané de LH par les agonistes de la GnRH requiert au moins 7 jours [26]. Le premier temps de la liaison de l'agoniste de la GnRH au récepteur de la GnRH a d'abord un effet stimulant et ensuite un effet d'inhibition, une fois les récepteurs saturés. L'antagoniste, lui, assure son rôle de prévention du pic de LH en quelques heures [25][27][28].

On peut également noter une récupération rapide la fonction pituitaire à l'arrêt du traitement grâce à une demi-vie relativement courte de l'antagoniste de la GnRH d'environ 13 heures [5].

F. Mode d'administration de l'antagoniste de la GnRH: dose unique versus doses multiples

Deux types de protocole antagoniste ont été étudiés : en administration quotidienne [27] et en administration unique [29].

Dans le protocole utilisant des doses multiples, l'antagoniste de la GnRH est administré chaque jour après au moins 5 jours de traitement par la FSH recombinante jusqu'au jour du déclenchement compris. La dose minimale ayant prouvé son efficacité pour la prévention du pic spontané de LH est la dose de 0.25 mg pour la plupart des patientes [30][28].

Dans le protocole utilisant une dose unique d'antagoniste de la GnRH, une administration de 3 mg au septième jour du cycle a prouvé son efficacité dans la prévention du pic de LH [31]. En cas de nécessité de retarder le déclenchement, de faibles doses quotidiennes d'antagoniste peuvent être prescrites 4 jours après la dose initiale. On note ainsi que dans environ 10% des cycles, la dose unique d'antagoniste ne suffit pas : il est nécessaire de recourir à des doses supplémentaires quotidiennes d'antagoniste [32].

L'intérêt de l'injection unique d'antagoniste de la GnRH semble donc limité, même s'il n'existe pas de différence significative dans le taux de grossesse entre les 2 types de protocoles d'après l'essai randomisé contrôlé de Wilcox [33].

G. Molécules disponibles et intérêt par rapport aux agonistes de la GnRH

Il existe actuellement deux types d'antagoniste de la GnRH utilisés en pratique courante : le cétrorélix [27][29][34] et le ganirélix [35][30].

L'utilisation de ces molécules depuis leur introduction [6][7] a fait la preuve de certains avantages par rapport aux agonistes de la GnRH [26]. Ces avantages sont rappelés ci-dessous.

- L'effet préventif sur le pic spontané de LH est obtenu dans les heures qui suivent l'injection de l'antagoniste [25]. Son utilisation peut ainsi être limitée au moment où se présente le risque de pic de LH. Ceci diffère de l'utilisation des agonistes de la GnRH avec lesquels on obtient une désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire en 7 ou 10 jours.
- Lors de la liaison de l'antagoniste avec son récepteur, il n'y a pas d'activation initiale de la sécrétion des gonadotrophines, contrairement aux agonistes de la GnRH.
- Le risque de développer des kystes ovariens a été décrit sous agonistes de la GnRH [26] par l'effet initialement activateur sur le récepteur de la GnRH.
- On observe parfois une mauvaise tolérance des agonistes de la GnRH par leur effet hypo-oestrogénique [26]: flushs, bouffées vaso-motrices, sécheresse vaginale...
- Les réactions locales sévères secondaires à l'injection sous-cutanée de l'antagoniste semblent moindre par rapport aux agonistes de la GnRH [36].
- La durée du cycle de stimulation ovarienne est raccourcie dans les protocoles utilisant les antagonistes de la GnRH [10][36][37][38].
- Ont été également décrits la réduction de la dose totale de FSH recombinante [10][36][37] et donc du coût par rapport aux agonistes de la GnRH [39].
- Enfin, l'utilisation des antagonistes de la GnRH chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques permet de limiter l'apparition d'un syndrome d'hyperstimulation [40].

Malgré ces avantages, l'intérêt des protocoles de stimulation utilisant les antagonistes de la GnRH suscite des interrogations.

- Le taux d'arrêt de cycle pour réponse ovarienne insuffisante semble plus important dans les cycles utilisant un antagoniste de la GnRH [10][36][37][39].
- Le nombre d'ovocytes récupérés lors de la ponction ovarienne paraît plus faible dans les protocoles utilisant les antagonistes de la GnRH. Cette constatation reste discutée car la différence observée entre les deux types de protocoles se révèle non significative dans certains essais contrôlés randomisés [10][38] et parfois significative [39]. Néanmoins, en dépit d'un nombre parfois plus faible d'ovocytes récupérés, quelques auteurs décrivent une meilleure qualité embryonnaire notamment dans les protocoles antagonistes utilisant des doses modérées de FSH recombinante [21].
- En terme de taux de grossesse, il a été décrit des résultats parfois légèrement inférieurs des antagonistes par rapport aux agonistes de la GnRH [37][41]. L'introduction plus récente des antagonistes de la GnRH peut en partie expliquer ces résultats [3]. En effet les agonistes apparaissent de façon « historique » comme le « gold standard » car maîtrisés par les équipes depuis de nombreuses années [4]. On peut cependant noter que depuis la méta-analyse de Al Inany [41], des essais prospectifs randomisés très récents sur des effectifs importants ont montré des taux de grossesse équivalents aux agonistes de la GnRH avec les avantages qu'offre l'utilisation des agonistes de la GnRH, à savoir principalement : une durée de stimulation plus courte, un plus grand confort d'utilisation, et une plus grande flexibilité [38][39][42].

Dans notre centre, les protocoles antagonistes représentent environ 40% de l'activité en FIV/ICSI. Ce type de protocole est généralement proposé aux patientes présentant un critère péjoratif de réponse ovarienne : âge > 36 ans, altération de la réserve ovarienne, ou échec préalable de protocole agoniste. Chez ces patientes, l'objectif était de mieux évaluer notre pratique de la stimulation ovarienne et d'améliorer nos critères de déclenchement, en déterminant les meilleurs facteurs prédictifs de grossesse dans les protocoles antagonistes.

III. Etude

A. Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective qui concerne l'ensemble des patientes ayant bénéficié d'un protocole de stimulation ovarienne utilisant un antagoniste 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 du 1^{er} Septembre 2006 au 31 Août 2007. Ont été exclues de l'étude les patientes dont le monitoring échographique au cours de la stimulation ovarienne ne s'était pas déroulé dans le Service de Biologie et Médecine de la Reproduction. Sur les 268 cycles de stimulation ovarienne utilisant un antagoniste de la GnRH ayant conduit à une ponction d'ovocytes dans le Service durant cette période, 208 ont été retenus, soit un total de 187 patientes prises en charge.

1. Description de la population

Les caractéristiques de la population sont résumées dans les tableaux 1, 2 et 3.

a) Type d'infécondité et durée moyenne d'infécondité

Les 2/3 des cycles sont réalisés chez des patientes présentant une infécondité primaire ou primo-secondaire. Seules 1/3 d'entre elles ont eu une ou plusieurs grossesses antérieures de façon spontanée ou en ayant recours à une technique d'AMP. La durée moyenne de l'infécondité est de 3,89 années. Le rang moyen de la tentative est 1,94.

Tableau 1 : Type et durée de l'infécondité, rang moyen de la tentative dans la population de l'étude (n=208).

Type d'infécondité	Primaire	55,8% (n=116)
	Secondaire	35,1% (n=73)
	Primo-secondaire	9,1% (n=19)
Durée moyenne de l'infécondité (années)	3,89 [1-20] ± 2,4	
Rang moyen de la tentative	1,94 [1-6] ± 1,15	

b) Population féminine

(1) Caractéristiques cliniques

L'âge moyen de la population féminine est 33,4 ans. L'IMC ou Indice de Masse Corporelle moyen est de 22,1 kg/m². La majorité des patientes sont non fumeuses (80,3% versus 19,7%). La durée des cycles est de 29,6 jours en moyenne. Les cycles sont réguliers dans 52,4% des cas.

(2) Bilan hormonal et marqueurs de la réserve ovarienne

Le bilan hormonal à J3 est normal sur l'ensemble des patientes: taux moyen de FSH à 7,36 UI/L, taux moyen de LH à 4,72 UI/L, taux moyen d'oestradiol à 41,53 pg/mL.

Les patientes ont en moyenne une réserve ovarienne normale : taux d'AMH ou hormone anti-müllérienne moyen de 3,4 ng/mL, CFA ou Compte des Follicules Antraux moyen de 14 follicules.

(3) Etiologie féminine de l'infécondité

Le syndrome des ovaires polykystique est défini selon les critères de la conférence de consensus de Rotterdam de 2003. L'insuffisance ovarienne prématurée est définie par la présence d'un ou plusieurs critères péjoratifs suivants: cycles menstruels ≤ 27 jours, et/ou FSH ≥ 10 UI/L, et/ou oestradiol ≥ 60 pg/mL, et/ou AMH (hormone anti-müllérienne) ≤ 2 ng/mL, et/ou CFA (Compte des Follicules Antraux) ≤ 7 .

Les étiologies féminines de l'infécondité dans notre population sont réparties de manière équivalente entre les dysoovulations (syndrome des ovaires polykystiques et autres dysoovulations), les insuffisances ovariennes et les causes inexplicées. On retrouve peu de causes d'origine tubaire, centrale ou endométriosique. Cinq patientes ont été classées dans « autres étiologies » car elles n'entraient pas dans les critères nosologiques pré-cités.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population féminine sur 208 cycles.

IMC : Indice de masse corporelle

E2 : Taux d'oestradiol

CFA : Compte des follicules antraux

AMH : Hormone anti-müllérienne

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

Caractéristiques cliniques	Age moyen (années)	33,4 [24-42] ± 4,2
	IMC (kg/m ²)	22,1 [16,6-44] ± 4,1
	Non fumeuses	80,3% (n=167)
	Durée du cycle menstruel (jours)	29,6 [0-90] ± 7,2
	Cycle régulier	52,4% (n=109)
Bilan hormonal à J3	FSH (UI/L)	7,36 [0,1-16,3] ± 2,22
	LH (UI/L)	4,72 [0,1-21,2] ± 2,21
	E2 (pg/mL)	41,53 [16-121,7] ± 19,17
Marqueurs de la réserve ovarienne	CFA	14,18 [4-36] ± 6,66
	AMH (ng/mL)	3,4 [0,1-12,2] ± 1,93
Etiologie de l'infécondité	Inexpliquée	27,9% (n=58)
	Insuffisance ovarienne	27,9% (n=58)
	SOPK et autres dysovulations	26,9% (n=56)
	Endométriose	7,2% (n=15)
	Tubaire	4,8% (n=10)
	Centrale	2,9% (n=6)
	Autres	2,4% (n=5)

c) Population masculine

(1) Age

L'âge moyen du conjoint est 36,3 ans.

(2) Origine du sperme et capacitation le jour de la tentative

Dans 83,2% des cas, le sperme le jour de la tentative provient d'un éjaculat frais. Le sperme d'origine chirurgicale ne représente que 7,2% des cas. On note également un recours à un sperme de donneur dans 2,4% des cycles.

La fraction de capacitation le jour de la tentative est inférieure à 1million/mL dans 41,8% des cycles. On retrouve cependant une fraction de capacitation supérieure ou égale à 12 millions/mL dans 27,9% des cas.

(3) Etiologie masculine de l'infécondité

La cause masculine d'infécondité la plus souvent retrouvée dans notre population est l'oligo-asthéo-téatospermie (36,5% des cycles). Dans 25% des cas, le sperme est normal. Enfin l'azoospermie est notée dans 13% des cas.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population masculine sur 208 cycles.

OATS : Oligo-asthéo-téatospermie

Autres causes : 1 seul paramètre du spermogramme altéré : oligospermie isolée sévère, asthénospermie isolée, ou téatospermie isolée.

Chirurgical : testis ou épидидymaire

Caractéristiques cliniques	Age moyen (années)	36,3 [24-59] ± 6,0
Etiologie de l'infécondité	OATS	36,5% (n=76)
	Azoospermie	10,6% (n=22)
	Azoospermie avec recours à un donneur	2,4% (n=5)
	Autres causes	25,5% (n=53)
	Spermogramme normal	25% (n=52)
Origine du sperme le jour de la tentative	Frais	83,2% (n=173)
	Chirurgical	7,2% (n=15)
	Ejaculat congelé	9,6% (n=20)
Capacitation le jour de la tentative (millions/mL)	< 1 million/mL	41,8% (n=87)
	[1-2 [7,2% (n=15)
	[2-6 [13,5% (n=28)
	[6-12 [9,1% (n=19)
	≥ 12 millions/mL	27,9% (n=58)

2. Description du protocole de stimulation ovarienne

Toutes les patientes incluses dans l'étude bénéficient d'un protocole de stimulation ovarienne utilisant un antagoniste de la GnRH. Le protocole utilisé dans notre série est un protocole antagoniste flexible à doses multiples (*figure 6*).

a) Stimulation ovarienne

La stimulation est débutée au 2^{ème} jour du cycle par administration de FSH recombinante seule (Puregon®, Laboratoire Organon, France et Gonal F®, Laboratoire Serono, France), parfois associée à de la LH recombinante (Luveris®, Laboratoire Serono, France), ou remplacée par un composé regroupant FSH et LH urinaire dans le même produit (Ménopur®, Laboratoire Ferring, RS). Les injections sont quotidiennes par voie sous-cutanée. La dose de départ de FSH recombinante est déterminée en fonction du poids de la patiente et de son «histoire clinique» (syndrome des ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne,...). Dans 38% des cycles on constate un recours au citrate de clomiphène (Pergotime®, Laboratoire Serono, France) de J2 à J6 du cycle.

b) Pré-traitement

Un pré-traitement par 17 β -oestradiol (Provamès®, Laboratoire Sanofi-Aventis, France) 4mg/jour à partir de J20 du cycle précédent, pendant 10 à 12 jours, permet de mieux programmer le début du cycle de la stimulation et permettrait d'homogénéiser la cohorte de follicules [43].

c) Introduction de l'antagoniste

L'antagoniste de la GnRH (ganirelix, Orgalutran®, Laboratoire Organon, France et cétrorelix, Cétrotide®, Laboratoire Serono, France) est introduit en fonction des résultats du monitoring échographique, c'est-à-dire dès que le follicule le plus gros atteint un diamètre de 14 mm. Il est administré de façon quotidienne à la dose de 0,25mg par jour, en injection sous-cutanée, jusqu'au jour du déclenchement compris.

d) Déclenchement

Le déclenchement est assuré par l'injection de 250 μ g d'hCG (human chorionic gonadotrophin) recombinante (Ovitrelle®, Laboratoire Serono, France) par voie sous-cutanée.

La décision de déclenchement est prise par le staff pluridisciplinaire quotidien du Service de Biologie et Médecine de la Reproduction.

e) Ponction ovocytaire

La ponction ovocytaire est programmée 36 heures après le déclenchement. Elle se déroule au Bloc Opératoire du Service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Nantes sous anesthésie locale ou générale.

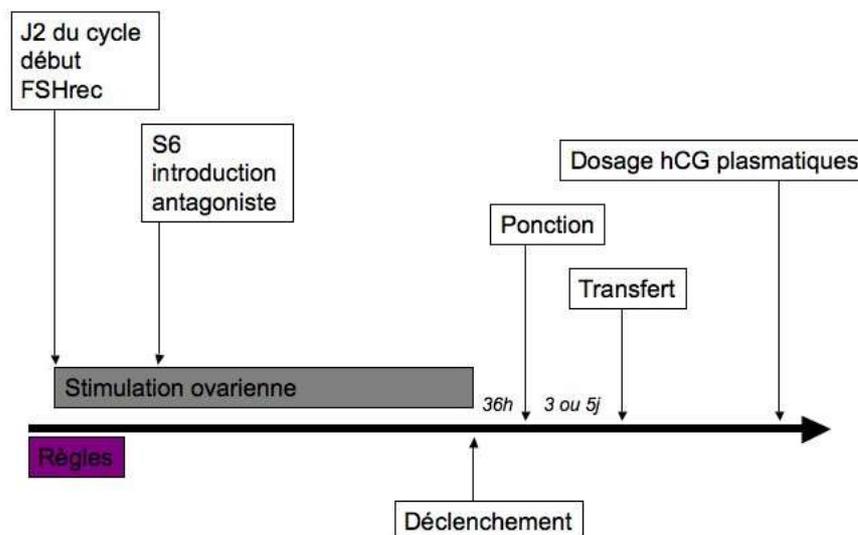


Figure 6 : Schéma descriptif du protocole de stimulation ovarienne avec introduction de l'antagoniste de la GnRH à S6 de la stimulation.

3. Modalités de surveillance de la stimulation ovarienne

a) Monitoring échographique

Le monitoring échographique des patientes incluses dans l'étude est réalisé exclusivement dans le Service de Biologie et Médecine de la Reproduction par 3 opérateurs expérimentés et spécialisés dans ce type d'échographie. Le follicule est mesuré dans ses 2 dimensions de façon perpendiculaire. La taille retenue est la moyenne de ces 2 diamètres. Les mesures des follicules sont reportées en temps réel sur la feuille de stimulation de chaque patiente.

Toutes les échographies sont effectuées sur un appareil Sonosite Titan à l'aide d'une sonde endo-vaginale de 8,5 MHz.

b) Monitoring biologique

Les bilans hormonaux oestradiol, LH et progestérone sont réalisés soit au CHU de Nantes, soit dans le laboratoire habituel de la patiente.

c) Rythme de surveillance

Les résultats du monitoring échographique et biologique sont évalués quotidiennement au cours du staff pluridisciplinaire, en présence des opérateurs échographistes. Le rythme de surveillance est ré-évalué tous les jours et adapté en fonction de la réponse ovarienne de la patiente. La décision de déclenchement est prise de façon collégiale.

4. Description de la procédure de FIV/ICSI

La préparation du sperme, les procédures de FIV conventionnelle et d'ICSI et la culture des embryons respectent les données initialement décrites par Van Landuyt [44]. La qualité embryonnaire est évaluée tous les 2 jours jusqu'au jour du transfert. Sur l'ensemble des cycles, 62% correspondent à de l'ICSI et 38% à de la FIV conventionnelle.

5. Supplémentation lutéale

Toutes les patientes bénéficient d'une supplémentation lutéale par progestérone naturelle à la dose de 400 mg par jour par voie intra-vaginale pendant les 15 jours qui suivent la ponction.

6. Transfert embryonnaire

Le stade de transfert est décidé au préalable, lors de la consultation initiale, entre le médecin référent du couple et le couple lui-même (*figures 7 et 8*).

Afin de diminuer le taux de grossesses multiples, le transfert d'embryon unique est privilégié dans notre centre. C'est pourquoi l'attitude de l'équipe médicale est de proposer en première intention, après une information adaptée du couple, le transfert d'un embryon unique au stade blastocyste. Toutefois, dans certaines situations et en fonction des données embryologiques obtenues lors de la tentative, le transfert de 2 embryons au stade J3 est discuté.

La congélation des embryons surnuméraires est systématiquement proposée aux couples.

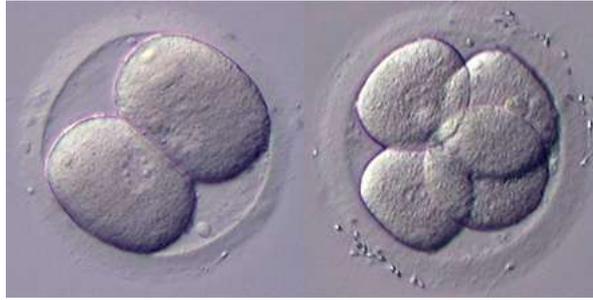


Figure 7 : Embryons à 2 et 4 blastomères.



Figure 8 : Embryon stade morula et jeune blastocyste. *(avec l'aimable autorisation du Docteur Miguel Jean, Service de Biologie et Médecine de la Reproduction CHU de Nantes).*

7. Paramètres étudiés

Quatorze jours après la ponction ovocytaire, les patientes bénéficient d'un dosage plasmatique des β hCG. En cas de résultat positif (> 5 UI/mL), le dosage est renouvelé à 48h. Une échographie par voie endo-vaginale est réalisée à 7-8 SA (semaines d'aménorrhée). La grossesse évolutive est confirmée par la présence d'un sac gestationnel avec un embryon présentant une LCC (longueur crânio-caudale) cohérente avec le terme et une activité cardiaque. Une échographie a également lieu vers 12 SA pour le suivi « classique » de la grossesse. En cas de grossesse gémellaire, la chorionicité est établie à 7-8 SA et confirmée à 12-13 SA par les échographistes du Service de Diagnostic Anténatal du CHU de Nantes.

B. Analyse statistique

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée par un praticien du Pôle d'Information Médicale et d'Evaluation en Santé Publique (PIMESP) du CHU de Nantes.

Pour l'analyse univariée, le test du Khi2 a été appliqué pour la comparaison des variables qualitatives. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison d'une variable qualitative avec une variable quantitative. Le test de corrélation de Spearman a permis de tester la corrélation entre 2 variables quantitatives.

Pour la régression logistique, les modèles ont été sélectionnés selon une méthode d'élimination descendante, pas à pas, grâce au test de Wald.

Pour toutes les analyses, une valeur de p inférieure à 0,05 a été retenue comme significative.

C. Résultats

Le but de l'étude était d'évaluer les facteurs prédictifs de succès dans les protocoles de stimulation ovarienne utilisant un antagoniste de la GnRH en Fécondation In Vitro. Si l'obtention d'une grossesse évolutive est effectivement le principal facteur de succès recherché, le transfert embryonnaire peut être considéré comme un facteur de succès intermédiaire.

Après l'analyse des résultats purement descriptifs, l'ensemble des variables caractérisant les 208 cycles de l'étude ont donc été testées pour la variable « transfert embryonnaire », puis pour la variable « grossesse évolutive ».

Secondairement, une analyse multivariée a été réalisée pour chacune des variables « succès transfert » et « succès grossesse ».

1. Résultats descriptifs

Du 1^{er} Septembre 2006 au 31 Août 2007, 208 cycles de stimulation ovarienne utilisant un antagoniste de la GnRH, réalisés dans le Service de Biologie et Médecine de la Reproduction du CHU de Nantes, ont été analysés de façon rétrospective. Ces cycles concernaient 187 patientes.

a) Stimulation ovarienne

Les résultats de la stimulation ovarienne sont décrits dans le tableau 4.

(1) Dose de FSH recombinante

Sur l'ensemble des 208 cycles étudiés la dose moyenne de FSH recombinante de départ est de 244,23 UI. La dose moyenne quotidienne reçue par les patientes est de 242,5 UI par jour. La dose totale moyenne de FSH recombinante utilisée pour une tentative est de 2449,78 UI.

(2) Jour d'introduction de l'antagoniste

En moyenne, l'antagoniste de la GnRH est introduit le jour 6,65 de la stimulation. Dans 76,3% des cycles (n=158), l'antagoniste est introduit au 6^{ème} ou au 7^{ème} jour de la stimulation.

(3) Jour du déclenchement

Le déclenchement de l'ovulation est réalisé le jour 11,17 de la stimulation. Dans 81,2% des cycles, le déclenchement a lieu soit le 10^{ème}, soit le 11^{ème}, soit le 12^{ème} jour de la stimulation. Le taux moyen d'oestradiol le jour du déclenchement est de 2863,61 pg/mL. Le taux moyen d'oestradiol le lendemain du déclenchement est de 3692,7 pg/mL.

Le taux moyen de LH le jour du déclenchement est de 2,28 UI/L. Le taux moyen de progestérone le jour du déclenchement est de 1,21 ng/mL.

Le nombre de follicules dont la taille est supérieure ou égale à 14 mm le jour du déclenchement est 10,26. Le nombre de follicules dont la taille est supérieure ou égale à 18 mm le jour du déclenchement est 4,18.

L'endomètre le jour du déclenchement est mesuré en moyenne à 9,53 mm.

Tableau 4 : Résultats de la stimulation ovarienne sur 208 cycles inclus dans l'étude.

Dose moyenne de FSH recombinante	Dose de départ (UI/jour)	244,2 [125-300] ± 50,1
	Dose moyenne quotidienne (UI/jour)	242,5 [102-322] ± 52,1
	Dose totale pour la tentative (UI)	2449,8 [925-3900] ± 668,9
Jour d'introduction de l'antagoniste	6,65 ± 1,08	
Jour du déclenchement	Jour de l'hCG	11,1 [9-15] ± 1,2
	Oestradiol (pg/mL)	2863 [1085-7270] ± 1128,3
	LH (UI/L)	2,28 [0,1-22,7] ± 2,5
	Progestérone (ng/mL)	1,2[0,1-5,2] ± 0,64
	Nombre de follicules ≥14mm	10,26 ± 3,41
	Nombre de follicules ≥18mm	4,18 ± 1,69
	Endomètre (mm)	9,53 ± 1,5

b) Ponction ovocytaire

Les résultats sont mentionnés dans le tableau 5. Le nombre moyen d'ovocytes recueillis par tentative est 11,17. Le nombre moyen d'ovocytes matures obtenus est 10,59.

Tableau 5 : Résultats de la ponction sur 208 cycles inclus dans l'étude.

Nombre d'ovocytes	Recueillis	11,17 [0-26] ± 5,0
	Matures	10,59 [0-26] ± 4,7
Nombres d'embryons à J1	8,23 [0-22] ± 4,02	

c) Transfert embryonnaire

(1) Absence de transfert

Parmi les 208 cycles, 52 n'évoluent pas vers un transfert embryonnaire, soit 25% de l'ensemble des cycles.

(2) Nombre d'embryons transférés et stade de transfert

Les données sont rapportées dans le tableau 6. Le nombre d'embryons obtenus à J1 par tentative est 8,23. Le nombre d'embryons congelés par tentative est 0,36. Le nombre moyen d'embryons transférés est 1,52 sur les 156 transferts d'embryons réalisés. Le transfert embryonnaire au stade blastocyste représente 58,33% des tentatives évoluant jusqu'au transfert (39,1% pour le stade J5 et 19,23% pour le stade J6). Le transfert embryonnaire au stade J3 représente 30,12% des cas.

Tableau 6 : Description du transfert embryonnaire après exclusion des 52 cycles n'ayant pas bénéficié d'un transfert.

Nombre moyen d'embryons transférés	1,52 ± 0,51		
Stade de transfert (n=156)	Blastocyste	J5 39,1% (n=61)	J6 19,23% (n=30)
	J3	30,12% (n=47)	
	Autres (J2/J4)	11,53% (n=18)	

d) Grossesse

Les résultats concernant les taux de grossesse par cycle et par transfert sont décrits dans le tableau 7.

(1) Taux de grossesse par cycle

Sont qualifiées d'évolutives les grossesses confirmées par l'échographie à 7-8SA et 12SA. On retrouve un taux de 27,8 % de β hCG positifs sur l'ensemble des 208 cycles. Le taux de grossesse évolutive par cycle est de 17,3% (n=36), dont 3,8% (n=8) de grossesses gémellaires. Les grossesses gémellaires obtenues sont toutes des grossesses bichoriales biamniotiques.

(2) Taux de grossesse par transfert

Parmi les 156 cycles ayant abouti au transfert embryonnaire, on obtient un taux de β hCG positifs de 37,17%. Le taux de grossesse évolutive par transfert est de 23%, dont 5,12% de grossesses gémellaires. Le taux de grossesse par transfert, en cas de transfert au stade blastocyste à J5, représente 31,1% (n=19) des cas.

Tableau 7 : Taux de grossesse par cycle et par transfert.

	Par cycle (n=208)	Par transfert (n=156)
Absence de grossesse	72,2% (n=150)	62,82% (n=98)
Grossesse biochimique	5,3% (n=11)	7,05% (n=11)
Fausse-couche spontanée précoce	5,3% (n=11)	7,05% (n=11)
Grossesse unique évolutive	13,5% (n=28)	17,94% (n=28)
Grossesse gémellaire évolutive	3,8% (n=8)	5,12% (n=8)

2. Analyse des facteurs prédictifs de transfert embryonnaire

a) Analyse univariée

(1) Caractéristiques de la population

Les résultats concernant les caractéristiques de la population et le transfert sont rapportés dans le tableau 8.

Parmi les données de la population de l'étude, seul l'âge jeune de la femme apparaît comme un facteur prédictif significatif de transfert embryonnaire (33,1 ans versus 34,4 ans ; $p < 0,05$).

Ne sont pas significatifs par rapport au transfert embryonnaire : la consommation de tabac, l'IMC (indice de masse corporelle), la durée et la régularité des cycles, le bilan hormonal à J3 de la patiente, les marqueurs de la réserve ovarienne, la durée et le type d'infécondité.

De la même façon, l'âge de l'homme, l'origine du sperme le jour de la tentative ne permettent pas de prédire le transfert embryonnaire.

Enfin, les résultats concernant l'étiologie de l'infécondité côté féminin et côté masculin et la capacitation le jour de la tentative ne permettent pas d'établir un lien avec le transfert embryonnaire (défaut d'effectifs, test statistique non valide).

(2) Données de la stimulation ovarienne

Certaines données de la stimulation ovarienne sont significativement reliées à une chance de transfert d'embryon, comme le montrent les tableaux 9 et 10. On retrouve un déclenchement après S11 (85,3% versus 69,2% de chances de transfert ; $p < 0,05$), le nombre plus important de follicules inférieurs à 14 mm à S6/S7 (6^{ème}/7^{ème} jours) de la stimulation (13,76 versus 12,29 follicules ; $p < 0,05$) et le nombre plus important de follicules ≥ 14 mm le jour du déclenchement (10,87 versus 8,65 follicules ; $p < 0,01$).

Ne sont pas significativement prédictifs de transfert : la dose de FSH recombinante utilisée (dose de départ, quotidienne et totale), le jour d'introduction de l'antagoniste, le taux d'oestradiol, de LH et de progestérone le jour du déclenchement, le nombre de follicules ≥ 18 mm le jour du déclenchement, l'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population féminine et masculine en relation avec le transfert embryonnaire .

NS : non significatif

* $0,01 < p < 0,05$

** $0,001 < p < 0,01$

*** $p < 0,001$

		Transfert (n=156)	Absence de transfert (n=52)	<i>p</i>	
Infécondité	Durée (années)	3,8 ± 2,1	4,2 ± 3,1	NS	
Population féminine	Caractéristiques cliniques	Age (années)	33,1 ± 4,3	34,4 ± 3,9	*
		IMC (kg/m ²)	22 ± 3,8	22,4 ± 4,8	NS
		Durée des cycles (jours)	29,4 ± 8	30,3 ± 4,2	NS
	Bilan hormonal à J3	FSH (UI/L)	7,4 ± 2,3	7,2 ± 2,0	NS
		LH (UI/L)	4,8 ± 2,3	4,6 ± 2,0	NS
		E2 (pg/mL)	42,4 ± 18,8	38,9 ± 20,4	NS
	Marqueurs de la réserve ovarienne	CFA	14,6 ± 7,1	13,3 ± 5,5	NS
		AMH (ng/mL)	3,4 ± 2,0	3,3 ± 1,7	NS
	Population masculine	Age (années)		36,4 ± 6,4	36,0 ± 5,1
Origine du sperme		Frais (n=128)	74,0%	26%	NS
		Autre (chirurgical et congelé)	80,0% (n=28)	20%	

Tableau 9 : Données biologiques et échographiques de la stimulation ovarienne en relation avec le transfert embryonnaire.

NS : non significatif

* $0,01 < p < 0,05$

** $0,001 < p < 0,01$

*** $p < 0,001$

		Transfert (n=156)	Absence de transfert (n=52)	<i>p</i>
S6/S7	Nombre de follicules <14 mm	13,76 ± 3,88	12,29 ± 3,37	*
Jour du déclenchement	E2 (pg/mL)	2839,6 ± 1092,7	2934,2 ± 1235,9	NS
	LH (UI/L)	2,2 ± 2,2	2,6 ± 3,2	NS
	P (ng/mL)	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,9	NS
	Nombre de follicules ≥14 mm	10,87 ± 3,33	8,65 ± 3,15	**
	Nombre de follicules ≥18 mm	4,25 ± 1,69	4,0 ± 1,72	NS
	Endomètre (mm)	9,7 ± 1,6	9,1 ± 1,3	NS

Tableau 10 : Analyse du jour d'introduction de l'antagoniste et du jour du déclenchement dans la population ayant obtenu un transfert embryonnaire (n=156) versus le reste de la population (n=52).

NS : non significatif

* $0,01 < p < 0,05$

** $0,001 < p < 0,01$

*** $p < 0,001$

Transfert embryonnaire		Effectif (n=156)	Pourcentage	<i>p</i>
Jour d'introduction de l'antagoniste	≤S7	125	73,1%	NS
	>S7	30	83,3%	
Jour du déclenchement	≤S11	92	69,2%	*
	>S11	64	85,3%	

(3) Résultats de la ponction ovocytaire

Les données sont résumées dans le tableau 11. Le nombre plus important d'ovocytes recueillis (11,8 versus 9,4 ovocytes recueillis ; $p < 0,01$), le nombre d'ovocytes matures (11,2 versus 8,9 ovocytes matures ; $p < 0,01$) et le nombre d'embryons obtenus à J1 (8,88 versus 6,25 embryons à J1 ; $p < 0,001$) sont liées au transfert embryonnaire de façon significative.

Tableau 11 : Résultats de la ponction ovocytaire et de la fécondation en relation avec le transfert embryonnaire.

NS : non significatif

* $0,01 < p < 0,05$

** $0,001 < p < 0,01$

*** $p < 0,001$

			Transfert (n=156)	Absence de transfert (n=52)	<i>p</i>
Ponction ovocytaire	Ovocytes	recueillis	11,8 ± 5	9,4 ± 4,8	**
		matures	11,2 ± 4,7	8,9 ± 4,7	**
Fécondation	Embryons à J1		8,88 ± 3,69	6,25 ± 4,37	***

b) Analyse multivariée

Afin de déterminer les meilleurs facteurs prédictifs du succès intermédiaire qu'est le transfert, une analyse multivariée a été appliquée pour les variables suivantes : âge de la femme, durée d'infécondité, jour du déclenchement, taux de progestérone et d'oestradiol, nombre de follicules ≥ 18 mm le jour du déclenchement, rapport taux d'oestradiol sur nombre de follicules ≥ 14 mm le jour du déclenchement. Le tableau 11 met en évidence les résultats de cette analyse.

Parmi les 3 facteurs les plus fortement associés au succès transfert (âge de la femme, délai du déclenchement, rapport E2/nombre follicules ≥ 14 mm le jour du déclenchement), seul le délai de déclenchement après S11 est significativement associé aux chances de transfert (OR ajusté : 5,86 ; $p=0,004$). Cependant, le rapport E2/nombre follicules ≥ 14 mm le jour du déclenchement inférieur ou égal à 250 pg/mL est proche de la significativité (OR ajusté : 2,75 ; $p=0,051$).

Tableau 12 : Etude des facteurs corrélés aux chances de transfert.

Succès transfert		OR	IC 95%	<i>p</i>
Age de la femme	≤ 30 ans	1		<i>0,219</i>
	De 31 à 34 ans	0,78	[0,08-1,68]	
	≥ 35 ans	0,54	[0,06-1,18]	
Délai du déclenchement	\leq S11	1		<i>0,004</i>
	$>$ S11	5,86	[1,74-19,68]	
Taux d'E2 / follicules ≥ 14 mm le jour du déclenchement	≤ 250 pg/mL	1		<i>0,051</i>
	> 250 pg/mL	0,36	[0,13-1,01]	

3. Analyse des facteurs prédictifs de grossesse évolutive

Dans un deuxième temps, une analyse visant à déterminer les facteurs prédictifs de grossesse a été effectuée selon la méthodologie décrite pour le transfert.

a) Analyse univariée

(1) Caractéristiques de la population

Le tableau 12 résume les données de la population en rapport avec la grossesse. Sont associés de façon significative à la variable grossesse évolutive la durée de l'infécondité plus courte (3,1 années versus 4,1 années ; $p < 0,05$), l'antécédent de 1 ou plusieurs grossesses antérieures médicalement induites (taux de grossesse de 28,9% chez les patientes ayant 1 ou plusieurs grossesse antérieure induite versus 14,7% chez celles n'ayant pas de grossesse antérieure induite ; $p < 0,05$), l'âge du conjoint plus jeune (34,4 ans versus 36,7 ans ; $p < 0,05$) et l'origine du sperme le jour de la tentative (20,2% de grossesses en cas d'utilisation de sperme frais le jour de la tentative, versus 2,8% en cas de sperme chirurgical ou congelé ; $p < 0,05$).

Ne sont pas significatifs par rapport à la grossesse : le type d'infécondité, l'âge de la femme, la consommation de tabac, l'IMC, la durée et la régularité du cycle menstruel, le bilan hormonal à J3, les marqueurs de la réserve ovarienne.

Enfin, comme pour le transfert embryonnaire, les résultats concernant l'étiologie de l'infécondité côté féminin et côté masculin et la capacitation le jour de la tentative ne permettent pas d'établir un lien avec la grossesse évolutive (défaut d'effectifs, test statistiquement non valide).

Tableau 13 : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population féminine et masculine en relation avec la grossesse .

Grossesse évolutive : grossesse clinique, unique ou gémellaire.

Absence de grossesse évolutive : regroupe les tests de grossesse négatifs et les grossesses n'ayant pas évolué (grossesse biochimique, fausse-couche spontanée précoce).

NS : non significatif

* $0,01 < p < 0,05$

** $0,001 < p < 0,01$

*** $p < 0,001$

			Grossesse évolutive (n=36)	Absence de grossesse évolutive (n=172)	p
Infécondité	Durée (années)		3,1 ± 1,2	4,1 ± 2,6	*
Population féminine	Caractéristiques cliniques	Age (années)	32,8 ± 4,2	33,5 ± 4,2	NS
		IMC (kg/m ²)	22,6 ± 3,3	22,0 ± 4,3	NS
		Durée du cycle (jours)	28 ± 8	30 ± 7	NS
	Grossesses antérieures induites	0	14,7% (n=25)	85,3%	*
		1 et plus	28,9% (n=11)	71,1%	
	Bilan hormonal à J3	FSH (UI/L)	7,6 ± 2,2	7,3 ± 2,2	NS
		LH (UI/L)	4,6 ± 1,7	4,8 ± 2,3	NS
		E2 (pg/mL)	42,8 ± 18,4	41,3 ± 19,4	NS
	Marqueurs de la réserve ovarienne	CFA	12,4 ± 7,8	14,5 ± 6,5	NS
		AMH (ng/mL)	3,0 ± 1,5	3,5 ± 2,0	NS
Population masculine	Age (années)		34,4 ± 4,6	36,7 ± 6,3	*
	Origine du sperme	Frais	20,2% (n=35)	79,8%	*
		Autre (chirurgical et congelé)	2,8% (n=1)	97,2%	

(2) Données de la stimulation ovarienne

On retrouve comme facteur prédictif de grossesse évolutive le jour d'introduction de l'antagoniste (taux de grossesse de 19,3% lorsque l'antagoniste est introduit à S7 au plus tard, versus 5,5% lorsqu'il est administré tardivement ; $p < 0,05$). On note qu'une introduction de l'antagoniste à S6 au plus tard est proche de la significativité (respectivement 22% de succès versus 12,1% si l'antagoniste est introduit après S6 ; $p = 0,058$). Les résultats sont mentionnés dans les tableaux 13 et 14.

Ne sont pas prédictifs de grossesse évolutive : la dose de FSH recombinante utilisée (dose de départ, quotidienne et totale), le jour du déclenchement, le taux d'oestradiol, de progestérone et de LH le jour du déclenchement, le nombre de follicules inférieurs à 14 mm à S6/S7, le nombre de follicules supérieurs ou égaux à 14 mm, le nombre de follicules supérieurs ou égaux à 18 mm et l'épaisseur de l'endomètre le jour du déclenchement.

Tableau 14 : Données biologiques et échographiques de la stimulation ovarienne en relation avec la grossesse .

NS : non significatif

* $0,01 < p < 0,05$

** $0,001 < p < 0,01$

*** $p < 0,001$

		Grossesse évolutive (n=36)	Absence de grossesse évolutive (n=172)	<i>p</i>
S6/S7	Nombre de follicules < 14 mm	13,63 ± 3,92	13,39 ± 3,8	NS
Jour du déclenchement	E2 (pg/mL)	2677,8 ± 1005,7	2903,2 ± 1151,7	NS
	LH (UI/L)	2,6 ± 2,3	2,2 ± 2,5	NS
	P (ng/mL)	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,7	NS
	Nombre de follicules ≥ 14 mm	9,93 ± 2,65	10,31 ± 3,54	NS
	Nombre de follicules ≥ 18 mm	4,29 ± 1,33	4,16 ± 1,75	NS
	Endomètre (mm)	9,8 ± 1,7	9,5 ± 1,5	NS

Tableau 15 : Analyse du jour d'introduction de l'antagoniste et du jour du déclenchement dans la population ayant obtenu une grossesse évolutive (n=36) versus le reste de la population (n=172).

NS : non significatif

* $0,01 < p < 0,05$

** $0,001 < p < 0,01$

*** $p < 0,001$

Grossesse évolutive		Effectif (n=36)	Pourcentage	<i>p</i>
Jour d'introduction de l'antagoniste	≤S7	33	19,3%	*
	>S7	2	5,5%	
	≤S6	22	22,0%	<i>P=0,058</i>
	>S6	13	12,1%	
Jour du déclenchement	≤S11	26	19,5%	NS
	>S11	10	13,3%	

(3) Résultats de la ponction ovocytaire

Le nombre d'ovocytes recueillis, d'ovocytes matures et le nombre d'embryons obtenus à J1 ne sont pas prédictifs de l'obtention d'une grossesse comme le montre le tableau 15.

Tableau 16 : Résultats de la ponction ovocytaire et du transfert embryonnaire en relation avec la grossesse.

NS : non significatif

* $0,01 < p < 0,05$

** $0,001 < p < 0,01$

*** $p < 0,001$

		Grossesse évolutive (n=36)	Absence de grossesse évolutive (n=172)	<i>p</i>
Nombre d'ovocytes	recueillis	10,8 ± 3,7	11,3 ± 5,2	NS
	matures	10,2 ± 3,1	10,7 ± 5	NS
Nombre d'embryons à J1		8,06 ± 2,62	8,26 ± 4,27	NS
Nombre d'embryons transférés		1,58 ± 0,52	1,5 ± 0,50	NS

(4) Nombre et stade de développement des embryons transférés

Le nombre d'embryons transférés n'est pas significativement corrélé à la variable grossesse évolutive. Le transfert au stade blastocyste J5 ou J6 n'est pas prédictif de grossesse (taux de grossesse 24,2% lors d'un transfert au stade J5-J6 versus 21,5% lors d'un transfert aux stades J2-J3-J4 ; $p > 0,05$). Par contre, le transfert au stade blastocyste J5 seul est lié à la grossesse de façon significative (taux de grossesse de 31,1% en cas de transfert de blastocyste à J5 versus 17,9% en cas de transfert à un autre stade ; $p < 0,05$). Les résultats sont rapportés dans le tableau 16.

Tableau 17 : Analyse du stade de transfert embryonnaire dans la population ayant obtenu une grossesse évolutive (n=36) versus le reste de la population (n=172).

NS : non significatif

* $0,01 < p < 0,05$

** $0,001 < p < 0,01$

*** $p < 0,001$

Grossesse évolutive		Effectif (n=36)	Pourcentage	<i>p</i>
Stade de transfert	Blastocyste J5/J6	22	24,2%	<i>NS</i>
	Autres J2/J3/J4	14	21,5%	
	J5	19	31,1%	*
	Autres J2/J3/J4/J6	17	17,9%	

b) Analyse multivariée

Afin de déterminer les meilleurs facteurs prédictifs du succès de la grossesse, une analyse multivariée a été appliquée pour les variables suivantes : âge de la femme, durée d'infécondité, jour du déclenchement, taux de progestérone, taux d'oestradiol, nombre de follicules ≥ 18 mm le jour du déclenchement, et rapport taux d'oestradiol sur nombre de follicules ≥ 14 mm le jour du déclenchement. Les résultats de cette analyse sont exposés dans le tableau 17.

Parmi les 4 facteurs les plus fortement associés aux chances de grossesse (âge de la femme, taux d'oestradiol, de progestérone et nombre de follicules ≥ 18 mm le jour du déclenchement), seul un taux d'oestradiol ≤ 2600 pg/mL le jour du déclenchement est significativement corrélé aux chances de grossesse (OR ajusté : 5,13 ; $p=0,029$).

L'âge de la patiente, le taux de progestérone le jour du déclenchement, le nombre de follicules ≥ 18 mm le jour du déclenchement ne sont pas significativement associés au succès grossesse (respectivement $p=0,571$, $p=0,129$ et $p=0,317$).

Tableau 18 : Etude des facteurs corrélés aux chances de grossesse.

Succès grossesse		OR	IC 95%	<i>p</i>
Age de la femme	≤ 30 ans	1		<i>0,571</i>
	De 31 à 34 ans	0,73	[0,16-3,25]	
	≥ 35 ans	0,43	[0,08-2,15]	
Oestradiol le jour du déclenchement	≤ 2600 pg/mL	1		<i>0,029</i>
	> 2600 pg/mL	0,20	[0,05-0,85]	
Progestérone le jour du déclenchement	$\leq 1,5$ ng/mL	1		<i>0,129</i>
	$> 1,5$ ng/mL	3,12	[0,72-13,55]	
Nombre de follicules ≥ 18 mm le jour du déclenchement	≤ 3	1		<i>0,317</i>
	> 3	1,97	[0,52-7,42]	

D. Discussion

1. Caractéristiques de la population

a) Population féminine

(1) Age

Notre étude, probablement en raison d'un nombre insuffisant d'effectifs, ne montre pas de corrélation statistique entre l'âge de la femme et les chances de grossesse (*tableaux 13 et 18*). Dans la littérature, l'âge apparaît comme un facteur décisif du pronostic de réussite d'un cycle de FIV/ICSI. D'une part, l'âge est significativement corrélé aux marqueurs de la réserve ovarienne : hormone anti-müllérienne (AMH) et Compte des Follicules Antraux (CFA) [45]. D'autre part, il est considéré comme un marqueur non négligeable de succès d'une FIV. Galey-Fontaine [46] retrouve chez des patientes avec un bilan hormonal normal, un taux de grossesse de 23,8% chez les patientes de moins de 36 ans et de 6,5% chez les patientes de plus de 36 ans. Parallèlement, Van Rooij [47] et Chuang [48] décrivent de meilleures chances de grossesse chez des patientes jeunes avec une FSH à J3 élevée par rapport à des patientes de plus de 40 ans avec une FSH normale.

L'âge est donc à la fois un facteur susceptible d'influencer la réponse en FIV, car corrélé à la réserve ovarienne, mais aussi un facteur indépendant qui peut grever à lui seul le pronostic du cycle.

(2) Durée d'infécondité

Nos résultats suggèrent une corrélation négative entre la durée de l'infécondité et les chances de grossesse (*tableau 13*). Matalliotakis [49] confirme sur une série rétrospective de 297 patientes que la durée d'infécondité a tendance à être plus courte chez les patientes obtenant une grossesse par FIV que chez les autres. Ce résultat semble d'autant plus cohérent que le facteur âge est souvent intriqué avec la durée d'infécondité.

b) Population masculine

(1) Age

Dans notre étude, l'âge de l'homme apparaît comme un facteur prédictif de grossesse. L'âge moyen de l'homme dans le groupe grossesse est 34,4 ans versus 36,7 ans dans le groupe non grossesse ($p < 0,05$) (*tableau 13*). Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature [50]. De La Rochebrochard [51][52] montre que les risques d'infécondité et de fausse-couche précoce augmentent avec l'âge du conjoint. Ces risques sont significatifs à partir de 35-40 ans. Le facteur âge de l'homme seul peut être incriminé au-delà de 45 ans, mais le facteur surajouté de l'âge de la femme expose également aux risques d'infécondité et de fausse-couche. Sur une série de 221 cycles de FIV et GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer), Klonoff-Cohen [53] décrit une corrélation entre le taux de grossesse obtenu et l'âge du conjoint. Chaque année supplémentaire prise par le conjoint expose le couple à un risque de +11% de ne pas avoir de grossesse et +12% de ne pas avoir de naissance vivante. L'âge de l'homme apparaît donc comme un facteur pronostic important de l'issue du cycle en Fécondation In Vitro et en ICSI.

(2) Sperme le jour de la tentative

Nos résultats montrent une corrélation entre l'origine du sperme le jour de la tentative et le succès de la grossesse (*tableau 13*) (taux de grossesse de 20,2% en cas de sperme frais versus 2,8% dans les autres cas ; $p < 0,05$). Ces données ne sont pas en accord avec celles du rapport FIVNAT 2006 qui décrit des taux de grossesse équivalents quelle que soit l'origine du sperme le jour de la tentative : éjaculat, épидидyme, testis, congelé. La principale hypothèse permettant d'expliquer ce résultat est le manque d'effectif de notre étude. Sur les 208 cycles inclus dans l'étude, 35 cycles portent sur du sperme d'origine chirurgicale ou congelé. Le taux de grossesse obtenu dans ce groupe concerne une seule grossesse. Il est donc difficile d'affirmer une corrélation entre le sperme le jour de la tentative et les chances de grossesse.

2. Données chronologiques de la stimulation ovarienne : quand introduire l'antagoniste ? quand déclencher ?

a) Jour d'introduction de l'antagoniste

Dans notre étude, l'analyse des résultats concernant le jour d'introduction de l'antagoniste montre qu'une introduction précoce, au plus tard à S7 de la stimulation, est prédictive de grossesse (*tableau 15*). Et si on isole les cycles dans lesquels l'antagoniste a été administré au plus tard à S6, on obtient une corrélation avec la grossesse proche de la significativité ($p=0,058$). Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature et soulignent l'intérêt d'une introduction précoce de l'antagoniste.

Kolibianakis [54] compare, dans un essai contrôlé randomisé sur une série de 111 patientes, l'introduction fixe de l'antagoniste de la GnRH à S6 de la stimulation à une introduction variable, dès qu'un follicule d'au moins 15 mm est constaté lors du monitoring échographique. Les résultats de l'étude ne permettent pas d'établir une différence significative dans le taux de grossesse. Cependant, l'auteur constate une diminution significative du taux d'implantation dans le groupe variable par rapport au groupe fixe lorsqu'aucun follicule d'au moins 15 mm n'est observé après 5 jours de traitement par FSH recombinante (soit à S6). Chez ces patientes qui ne présentent pas de follicule d'au moins 15 mm à S6, l'analyse des taux de LH et d'oestradiol lors de la phase folliculaire précoce (de S1 au jour d'introduction de l'antagoniste) montre des variations significatives en fonction du schéma d'introduction de l'antagoniste. Dans le groupe variable l'auteur observe des taux significativement élevés de LH et un pic précoce d'oestradiol. L'administration retardée de l'antagoniste dans le groupe variable explique ainsi l'élévation des taux de LH, en l'absence d'effet inhibiteur, et conduit à une augmentation précoce des taux d'oestradiol. L'auteur rappelle les données physiopathologiques de la théorie « 2 cellules-2 gonadotrophines » et l'existence de récepteurs à la LH sur les cellules de la granulosa, qui renforcent cette hypothèse. L'exposition à des taux élevés de LH et d'oestradiol en phase folliculaire précoce entraînerait une diminution de l'implantation par altération de la réceptivité endométriale. Dans ce type de protocole l'élévation précoce d'oestradiol conduirait à une mise en place rapide de récepteurs à la progestérone au niveau de l'endomètre et donc à un effet de la progestérone sur l'endomètre qui débiterait bien avant le déclenchement. Or Kolibianakis [55] montre dans une étude précédente qu'un décalage de plus de 3 jours dans la maturité de l'endomètre le jour du transfert embryonnaire réduit les chances de grossesse.

L'auteur [54] conclut donc non seulement à un effet délétère d'une introduction tardive de l'antagoniste (au-delà de S6) sur le taux d'implantation, mais aussi à une réduction des chances de grossesse lors d'une exposition à des taux élevés de LH et d'oestradiol en phase folliculaire précoce dans les protocoles antagonistes.

Si notre étude ne permet pas d'analyser aussi précisément les variations hormonales en phase folliculaire précoce, elle a le mérite d'établir une relation statistiquement significative entre le jour d'introduction de l'antagoniste et les chances de grossesse clinique évolutive.

b) Jour du déclenchement ou durée de la stimulation

Dans notre étude, le jour du déclenchement apparaît comme facteur prédictif de transfert embryonnaire et non de grossesse (*tableaux 10, 12 et 15*). L'analyse précise des résultats montre qu'un déclenchement tardif (à partir de S12) est significativement relié aux chances de transfert (OR : 5,86 ; IC 95% [1,74-19,68] ; p=0,004). Cette donnée amène à reconsidérer notre pratique. Dans certains cycles, probablement ceux qui témoignent d'une folliculogénèse de moindre qualité, notre attitude est de prolonger la stimulation pour obtenir une cohorte de follicules plus nombreux et de plus grande taille et d'augmenter les chances de transfert. Or ce résultat montre les limites de cette pratique. La prolongation de la phase folliculaire, si elle augmente les chances de transfert, n'est pas prédictive d'une grossesse clinique.

Dans la littérature, peu d'études évaluent l'impact du jour du déclenchement en stimulation ovarienne sur le taux de grossesse et notamment l'effet d'une prolongation de la phase folliculaire. La majorité de ces études [56][57][58] incluent des cycles de stimulation ovarienne utilisant un agoniste de la GnRH et présentent fréquemment une méthodologie très différente.

Conaghan [56] rapporte dans une étude rétrospective de meilleurs résultats sur le taux de grossesse lorsque le déclenchement, décidé sur la constatation de 3 follicules ≥ 17 mm associé à un oestradiol en rapport, est différé de 24h. Dimitry [57] dans un essai randomisé contrôlé, décide du déclenchement sur la mise en évidence de 3 follicules ≥ 17 mm associés à un oestradiol « cohérent ». Le taux de grossesse est significativement plus élevé si le déclenchement a lieu 24 h après l'obtention de ces critères. Tan [58] dans un essai randomisé contrôlé sur 247 patientes, utilise des critères de déclenchement différents : 1 follicule ≥ 18 mm avec au moins 2 follicules ≥ 14 mm et un oestradiol en rapport avec le nombre de follicules observés. Or l'auteur ne retrouve pas de différence significative sur le taux de grossesse lorsque le déclenchement est différé de 24 ou 48 h.

Dans les protocoles antagonistes, la seule étude évaluant l'effet de la prolongation de la phase folliculaire est celle de Kolibianakis en 2004 [59]. Il s'agit d'une étude prospective randomisée incluant 413 patientes dont 390 ont pu bénéficier d'une ponction ovocytaire. La FSH recombinante est administrée à J2 du cycle. L'antagoniste de la GnRH est débuté de façon systématique à S6 de la stimulation. Le déclenchement a lieu, soit dès que l'on constate au moins 3 follicules ≥ 17 mm, soit 48 h après l'obtention de ces critères. L'auteur rapporte des taux de grossesse par ponction et par transfert significativement plus faibles dans le groupe du déclenchement tardif. Les hypothèses émises afin d'expliquer ces résultats sont, soit la diminution de la qualité ovocytaire lors de la prolongation de la phase folliculaire, soit l'altération de la maturation endométriale [60]. Or Kolibianakis [59] souligne que dans son étude le taux de fécondation est semblable dans les 2 groupes, que ce soit dans le groupe déclenchement précoce, ou dans le groupe déclenchement tardif. De même, les embryons transférés sont des embryons de qualité morphologique identique. Il ne retient donc pas l'hypothèse d'une altération de la qualité ovocytaire lors de la prolongation de la phase folliculaire. L'hypothèse privilégiée est celle d'une altération de la réceptivité endométriale inhérente à l'hyperstimulation ovarienne induite en FIV. Ceci s'appuie sur un travail précédent de l'auteur [55], dans lequel il met en évidence un effet délétère d'une maturation endométriale trop « avancée » sur les chances de grossesse. Par rapport à un cycle spontané [61], les taux supra-physiologiques d'oestradiol obtenus en FIV favoriseraient une mise en place précoce et massive de récepteurs à la progestérone sur l'endomètre.

Retarder le déclenchement, dans le seul but de recruter des follicules plus nombreux et/ou plus volumineux, prolonge l'action de la progestérone sur l'endomètre durant la phase folliculaire, entraînant une altération de la réceptivité endométriale et une diminution des chances de grossesse. Toutefois, seule une histologie endométriale en fin de phase folliculaire prolongée ou non, pourrait prouver cette hypothèse [59].

Kolibianakis montre donc que la prolongation de la phase folliculaire dans les protocoles de stimulation ovarienne utilisant les antagonistes de la GnRH est significativement reliée à une diminution des chances de grossesse. Ce résultat est à considérer avec intérêt car l'effectif de l'étude [59] est majeur.

Notre étude n'a pas pu mettre en évidence de résultat sur la grossesse. Elle montre néanmoins la tentation du praticien devant un cycle de stimulation de retarder le déclenchement pour améliorer, malheureusement sans impact sur la grossesse, la cohorte folliculaire.

3. Données biologiques le jour du déclenchement : place controversée de la progestérone

Dans les cycles de stimulation ovarienne utilisant les agonistes de la GnRH, il est admis aujourd'hui qu'une élévation de la progestérone sérique apparaît dans 2 à 35% des cas [62]. Son effet sur l'implantation embryonnaire et les chances de grossesse reste controversé. Certains auteurs [63][64][65][66][67] décrivent une diminution des chances de grossesse en cas de lutéinisation précoce, d'autres [62][68][69][70] ne montrent pas de corrélation entre taux de progestérone et taux de grossesse. D'autres encore [71] rapportent plutôt de meilleurs résultats sur la grossesse en cas de taux de progestérone élevé en cours de stimulation ovarienne. Cependant de façon plus récente, la méta-analyse de Venetis [72] regroupant les résultats de 12 essais, dont la majorité sont des essais rétrospectifs, ne révèle pas d'association statistique significative entre l'élévation de la progestérone le jour du déclenchement et les chances de grossesse clinique.

Dans les cycles de stimulation ovarienne utilisant les antagonistes de la GnRH, une élévation de la progestérone sérique a également été décrite [73]. Comme dans les travaux qui concernent les agonistes de la GnRH, les conséquences d'une lutéinisation précoce paraissent difficiles à déterminer précisément.

Dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence de corrélation statistique significative entre le taux de progestérone le jour du déclenchement et le succès ou l'échec de la grossesse ($p=0,129$) (*tableau 18*). De la même façon, Ubaldi [73] rapporte une élévation de la progestérone sérique dans 20% des cycles utilisant un antagoniste de la GnRH et ne met pas en évidence d'effet délétère sur les résultats de l'ICSI.

Bosch [74] analyse de manière prospective l'impact d'une lutéinisation précoce sur le taux de grossesse et le taux d'implantation chez 81 patientes bénéficiant d'un protocole antagoniste. La FSH recombinante est débutée à J2 du cycle, l'antagoniste est introduit à S6 de la stimulation. Le déclenchement est décidé sur la présence à l'échographie d'au moins 3 follicules ≥ 18 mm. La lutéinisation précoce, définie par une valeur seuil de 1,2 ng/mL le jour du déclenchement [74], est constatée dans 38,3% des cycles. Le taux de grossesse par transfert (25,8% versus 54,0% ; $p=0,01$) et le taux d'implantation (13,8% versus 32,0% ; $p=0,007$) sont significativement plus élevés chez les patientes ne présentant pas de lutéinisation précoce. L'odds ratio de la grossesse en cas de lutéinisation précoce est de 0,30 (95% IC, 0,11-0,79) par rapport aux cycles sans lutéinisation précoce.

Afin de déterminer quelle variable hormonale le jour du déclenchement est prédictive de grossesse, l'auteur [74] analyse les courbes ROC de chacune : oestradiol, LH, progestérone. Seule la progestérone est significativement associée à la grossesse ($p=0,008$). Avec une sensibilité de 47,8%, une spécificité de 80%, une valeur prédictive positive de 61,5% et une valeur prédictive négative de 69,7%, une progestérone $\geq 1,2$ ng/mL le jour du déclenchement est associée à une absence de grossesse. Enfin, l'auteur montre une corrélation statistique entre une dose totale élevée de FSH recombinante administrée, des taux élevés d'oestradiol le jour du déclenchement et un risque augmenté de lutéinisation précoce ($p=0,009$).

Plus récemment, Papanikolaou [75] rapporte une étude prospective évaluant les conséquences d'une élévation de la progestérone le jour du déclenchement, chez 482 patientes bénéficiant d'un transfert d'embryon à J3 ou J5, après réalisation d'un cycle de stimulation ovarienne utilisant un antagoniste de la GnRH. La prévalence globale de la lutéinisation précoce, définie par une valeur seuil de 1,5 ng/mL le jour du déclenchement, est de 18,2% (groupe J3 $n=275$, groupe blastocyste $n=207$). Dans les 2 groupes, les patientes présentant une lutéinisation précoce ($n=88$) ont un plus grand nombre d'ovocytes récupérés, un plus grand nombre d'embryons fécondés mais présentent la même proportion d'embryons transférés de bonne qualité. Si l'on considère le groupe J3, on observe que les patientes dont la progestérone est supérieure à 1,5 ng/mL le jour du déclenchement ont une probabilité de grossesse plus faible que les patientes dont la progestérone est normale (odds ratio [OR] : 0,39, IC 95% [0,18-0,88]). Par contre dans le groupe blastocyste, il n'est pas mis en évidence de relation significative entre une progestérone supérieure à 1,5 ng/mL le jour du déclenchement et le taux de grossesse par transfert (OR : 1,10, IC 95% [0,53-2,27]). Ces résultats concordent avec ceux de Bosch [74] dont les transferts embryonnaires ne sont réalisés qu'à J3.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées. Celle d'une altération de la qualité ovocytaire ou embryonnaire ne peut être retenue, puisque la plus grande majorité des embryons transférés à J3 sont des embryons de bonne qualité, que ce soit en présence ou en l'absence de lutéinisation précoce. Par contre, l'hypothèse d'une altération du dialogue entre un endomètre trop mature et un embryon trop jeune semble plus consensuelle [75]. L'augmentation, même modérée de la progestérone en fin de phase folliculaire, conduit à une amplification de l'action de la progestérone, via ses récepteurs, au niveau de l'endomètre et à une régulation négative des récepteurs à l'oestradiol [76]. L'embryon à J3 serait alors exposé à un endomètre dont la maturation est trop accélérée [77], en décalage par rapport à ses propres capacités de

dialogue. Le blastocyste, lui, semble mieux capable de s'adapter à cet endomètre mature, plus cohérent avec la chronologie in vivo.

Papanikolaou [75] suggère donc qu'au 5^{ème} jour de la phase lutéale, l'endomètre a « récupéré », et est prêt à établir un dialogue de qualité avec l'embryon afin de permettre son implantation. Ceci s'appuie sur les données de Bourgain [78] qui ne retrouve plus de maturation « avancée » de l'endomètre en milieu de phase lutéale. En parallèle, Kolibianakis [55] montre dans un essai prospectif que l'endomètre le jour de la ponction ovocytaire présente déjà un degré de maturation histologique avancé. Ce phénomène débute dès la fin de la phase folliculaire par la mise en place de nombreux récepteurs à la progestérone du fait de taux supraphysiologiques d'oestradiol en FIV.

Le caractère prospectif, l'effectif important de l'étude et la qualité de l'analyse de Papanikolaou [75] nous amène à reconsidérer nos propres résultats. L'effectif de notre étude n'a pu mettre en évidence de relation statistique entre le taux de progestérone et les chances de grossesse clinique évolutive, mais on peut supposer que l'importance du nombre de transferts de blastocyste sur le nombre total de transferts (91 transferts de blastocystes sur 156, soit 58,33%) a probablement participé à ce résultat (*tableau 6*).

Dans notre pratique, la proportion de transfert de blastocyste étant majoritaire, nous ne pouvons donc mettre en évidence de relation statistique significative entre le taux de progestérone le jour du déclenchement, et les chances de grossesse.

4. Critères de déclenchement : lesquels choisir ?

a) Nombre et taille des follicules le jour du déclenchement

L'extrême hétérogénéité que l'on observe dans la littérature, des critères utilisés pour induire la maturation ovocytaire finale lors d'une stimulation ovarienne utilisant la FSH recombinante associée aux antagonistes de la GnRH en Fécondation In Vitro, est déroutante [59]. Si dans la plupart des études [37][54][59], le déclenchement est décidé sur des critères purement échographiques avec la présence d'au moins 3 follicules ≥ 17 mm, on retrouve également chez certains auteurs des critères échographiques bien différents : au moins 3 follicules dont le diamètre maximum est 18 mm [79], au moins 3 follicules ≥ 18 mm [74], ou au moins 1 follicule ≥ 18 mm associé à 3 follicules ≥ 15 mm [23].

Dans notre étude, le nombre de follicules ≥ 14 mm le jour du déclenchement est significativement associé aux chances de transfert ($p < 0,01$) mais pas de grossesse (*tableaux 9*

et 14). Par ailleurs, le nombre de follicules ≥ 18 mm le jour du déclenchement n'est pas significativement corrélé au succès grossesse en analyse multivariée (*tableau 18*). Les données observées sur les follicules, comme celle concernant le jour du déclenchement (cf supra), révèlent les limites de notre pratique : obtenir des follicules plus nombreux, pour augmenter les chances de transfert ne suffit pas pour obtenir une grossesse.

Ces résultats amènent cependant quelques critiques. Le caractère rétrospectif de notre étude impose une réduction des effectifs lors des calculs statistiques. Certaines patientes ont eu un monitoring échographique le jour du déclenchement, d'autres ont eu leur échographie la veille. On peut évoquer le caractère opérateur-dépendant de l'échographie. Mais toutes les échographies, dont les résultats sont reportés dans cette étude, ont été réalisées par 3 mêmes opérateurs.

Au final, nous retiendrons que l'hétérogénéité de la littérature concernant le sujet impose la réalisation d'un essai prospectif, randomisé, contrôlé pour déterminer les critères de déclenchement échographiques « idéaux » dans les protocoles antagonistes.

b) Oestradiol le jour du déclenchement

La décision de déclenchement devient plus complexe lorsqu'on prend en considération non plus seulement des critères échographiques, mais aussi la valeur de l'oestradiol. Ainsi certains auteurs autorisent le déclenchement sur la présence d'au moins 1 follicule ≥ 20 mm associée à un taux d'oestradiol ≥ 1200 pg/mL [80], d'autres sur l'existence d'au moins 3 follicules ≥ 17 mm avec un taux d'oestradiol « approprié » [81]. D'autres encore n'utilisent plus l'oestradiol dans leurs critères de déclenchement [54][59].

L'analyse de nos résultats montre une corrélation statistique significative entre le taux d'oestradiol le jour du déclenchement et les chances de grossesse (*tableau 18*). Un taux d'oestradiol ≤ 2600 pg/mL le jour du déclenchement est significativement associé aux chances de grossesse (OR : 5,13 ; IC 95% ; $p=0,029$). A contrario, un taux d'oestradiol supérieur à 2600 pg/mL diminue les chances de grossesse. Ces résultats concordent avec l'hypothèse physiopathologique que Kolibianakis [59] proposait dans son étude sur l'intérêt de retarder ou non le déclenchement. L'exposition de l'endomètre au cours de la stimulation ovarienne à des taux d'oestradiol bien supérieurs à ceux retrouvés in vivo, entraînerait des modifications de ses récepteurs à la progestérone. L'endomètre, soumis à l'action amplifiée de la progestérone, subit alors une maturation accélérée susceptible de le rendre impropre à établir un dialogue correct avec l'embryon.

A ce stade, on peut donc s'interroger sur l'intérêt de prendre en considération l'oestradiol pour la décision de déclenchement. Si le rôle de l'oestradiol, dans le rétro-contrôle au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, semble bien compris aujourd'hui dans la physiologie du cycle ovarien spontané [82], il est plus difficile à déterminer dans un cycle de stimulation ovarienne en Fécondation In Vitro. Dans ce dernier cas, de nombreux follicules de taille plus ou moins différente contribuent à des degrés divers à la production d'oestradiol [59].

L'exposition à des taux variables de LH selon les patientes conduit à des niveaux d'aromatisation et de production d'oestradiol différents, à développement folliculaire et dose de FSH recombinante équivalents. Ceci rend la prise en compte de l'oestradiol en tant que critère de déclenchement encore plus complexe et imprécise [59].

Par ailleurs, on considère généralement que l'oestradiol est le témoin d'un développement folliculaire de qualité. Or le mécanisme d'action de l'oestradiol et son rôle dans la folliculogénèse elle-même ne sont pas encore totalement éclaircis [83]. Malgré l'existence de modèles animaux knockout, il reste difficile d'évaluer le rôle exact des oestrogènes, indépendamment de celui des gonadotrophines et autres facteurs hormonaux [82]. Bien que la cellule de la granulosa humaine comporte des récepteurs aux oestrogènes, on ne peut pas préciser dans quelle mesure l'ovocyte lui-même est une cible d'action des oestrogènes [84]. Chez la femme, le développement folliculaire [85][86], l'ovulation et la formation du corps jaune [85] sont en effet compatibles avec un environnement folliculaire pauvre en oestrogènes, voire dépourvu d'oestrogènes.

Au total, nous nous interrogeons encore aujourd'hui sur l'abandon de l'oestradiol en tant que critère de déclenchement. Notre étude confirme cependant l'inutilité d'attendre de forts taux d'oestradiol pour autoriser le déclenchement, ces derniers étant délétères sur les chances de grossesse.

c) Analyse des rapports E2/ovocytes et E2/follicules

Dans notre étude, l'analyse du rapport taux d'oestradiol le jour du déclenchement sur nombre de follicules ≥ 14 mm confirme l'hypothèse précédente (*tableau 12*). Un rapport taux d'oestradiol le jour du déclenchement sur nombre de follicules ≥ 14 mm inférieur ou égal à 250 pg/mL est corrélé aux chances de transfert ($p=0,051$). Par ailleurs, le rapport taux d'oestradiol le jour du déclenchement sur nombre d'ovocytes n'est pas associé aux chances de grossesse. Un taux d'oestradiol excessif, même si ce résultat ne concerne que le succès intermédiaire qu'est le transfert, semble donc délétère.

Dans la littérature, seul Orvieto [81] rapporte une étude rétrospective comparant l'influence des rapports oestradiol sur nombre de follicules de plus de 14 mm le jour du déclenchement et oestradiol le jour du déclenchement sur nombres d'ovocytes récupérés, dans les protocoles agonistes versus antagonistes. Parmi les 690 cycles inclus dans l'étude, l'auteur observe un taux de grossesse par cycle supérieur dans les protocoles agonistes par rapport aux antagonistes (36,9% versus 29,4% ; $p < 0,04$). Les rapports E2/follicules et E2/ovocytes sont également significativement supérieurs dans le groupe agoniste ($p < 0,001$). Le taux de grossesse est comparable dans le groupe agoniste et dans le groupe antagoniste lorsque le rapport E2/ovocytes se trouve dans une valeur intermédiaire de 100-200pg/mL. Lorsque ce rapport se trouve dans les valeurs extrêmes (< 100 pg/mL ou > 200 pg/mL), le taux de grossesse est significativement supérieur dans le groupe agoniste ($p < 0,005$). Il n'y a pas de différence significative sur le taux de grossesse entre les différentes valeurs du rapport E2/ovocytes dans le groupe agoniste. Par contre dans le groupe antagoniste, le taux de grossesse est significativement supérieur pour un rapport E2/ovocyte évalué à 100-200 pg/mL comparé aux valeurs extrêmes (< 100 pg/mL ou > 200 pg/mL).

Concernant l'analyse du rapport E2/follicules, l'étude [81] ne permet pas d'établir un lien entre ce rapport et les chances de grossesse.

Orvieto [81] suggère donc que le rapport E2/ovocyte, s'il ne paraît pas corrélé aux chances de grossesse dans les protocoles agonistes, peut être considéré comme facteur prédictif de succès dans les protocoles antagonistes.

Au final, les ratios d'oestradiol prédictifs de succès (transfert embryonnaire ou grossesse) semblent plutôt modérés, que ce soit par nombre d'ovocyte ou par nombre de follicules. Des taux extrêmes d'oestradiol le jour du déclenchement apparaissent presque toujours associés de façon négative au succès du cycle.

5. Résultats de la ponction ovocytaire : importance relative du nombre d'ovocytes et du nombre d'embryons à J1

Dans notre étude, le nombre d'ovocytes récupérés et le nombre d'ovocytes matures sont significativement corrélés aux chances de transfert embryonnaire mais ils ne permettent pas de prédire les chances de grossesse (*tableaux 11 et 16*). Parallèlement, l'obtention d'un grand nombre d'embryons fécondés à J1 favorise de manière significative le transfert embryonnaire mais ne prédit pas de la réussite du cycle en terme de grossesse.

Le nombre comme le soulignent ces résultats, ne fait pas la qualité. Si l'on est contraint, dans certains cycles, de retarder le déclenchement afin d'obtenir une cohorte folliculaire plus importante, on peut légitimement penser que la folliculogénèse est incorrecte, en rapport avec une situation ovarienne d'emblée difficile. La prolongation de la stimulation ne reflète en fait, qu'une réponse ovarienne non satisfaisante.

6. Transfert embryonnaire : nombre d'embryons transférés et stade de transfert, quelle attitude adopter ?

a) Intérêt du transfert d'embryon unique

Bien que la première naissance en FIV ait été obtenue après le transfert d'un embryon unique [87], la pratique de la FIV a rapidement évolué vers le transfert d'embryons multiples, suite logique d'une stimulation ovarienne multifolliculaire. Le transfert de plusieurs embryons permet l'obtention de meilleurs taux de grossesse par rapport au transfert d'embryons uniques, mais il génère un accroissement non négligeable du nombre de grossesses multiples et de ses complications [88][89]. Ainsi la prévalence des grossesses multiples après FIV est de 26,4% en Europe [90] et de 35,3% aux Etats-Unis [91]. Elle n'est que de 1,1% après conception spontanée [92]. Des stratégies de transfert d'embryon unique se sont donc développées afin de réduire le risque de grossesse multiple [93] [94].

Nos résultats ne mettent pas en évidence de corrélation statistique entre le nombre d'embryons transférés et les chances de grossesse (*tableau 16*). Et par son effectif limité, notre étude ne permet pas d'analyser l'impact du transfert d'un embryon unique au stade blastocyste versus le transfert de 2 embryons à J3 sur le taux de grossesse multiple.

Pandian rapporte en 2004 dans une méta-analyse de la Cochrane [95] des résultats en terme de taux de grossesse clinique et de taux de naissance plutôt en faveur du transfert de deux embryons que du transfert d'un embryon unique. Cependant l'auteur souligne la faiblesse méthodologique et l'effectif limité des essais inclus dans la méta-analyse.

Plus récemment, Khalaf [96] analyse l'évolution du taux de grossesse total et du taux de grossesse multiple avant, puis après la mise en place d'une stratégie de transfert d'embryon unique au stade blastocyste. Au total 2451 cycles réalisés dans un seul centre sont analysés de juillet 2004 à juin 2007. De juillet 2004 à décembre 2005, l'attitude du centre est de transférer jusqu'à 3 embryons au stade J2/J3 chez l'ensemble des patientes. Le changement de procédure de transfert se fait à partir de janvier 2006, avec introduction du transfert de blastocyste unique chez les bonnes répondeuses, appuyé sur un programme d'éducation et

d'information des couples sur les avantages offerts par le transfert de blastocyste et les risques de grossesse multiple. Ainsi entre janvier 2006 et juin 2007, les patientes présentant au moins 4 embryons à J3 avec moins de 10% de fragmentation se voient proposer une prolongation de culture embryonnaire jusqu'au stade blastocyste afin qu'un blastocyste unique de bonne qualité puisse être transféré. Si la cohorte embryonnaire ne remplissait pas ces critères, le transfert au stade J3 était proposé. Durant cette période, Khalaf [96] met en évidence une augmentation significative du taux de grossesse clinique par cycle après la mise en place de la nouvelle procédure de transfert (de 27% à 32% ; RR : 1,17 ; IC 95% [1,03-1,32] ; p=0,015) et une réduction du taux de grossesse multiple (de 32% à 17% de l'ensemble des grossesses cliniques; RR : 0,46 ; IC 95% [0,35-0,60] ; p<0,001). Le gain en taux de grossesse total est dû au taux élevé de grossesse clinique dans le groupe blastocyste (49%). Le taux de grossesse clinique dans le groupe J2/J3 ne s'est pas modifié entre les 2 périodes décrites (32,6% de 2004 à 2005 puis 33% de 2006 à 2007; RR :1,01 ; IC 95% [0,89-1,15] ; p=0,84). Or seulement 19% des cycles ayant abouti au transfert ont rempli les critères permettant un transfert de blastocyste.

b) Stade embryonnaire : J3 versus J5

Depuis plus de dix ans, l'amélioration technique des conditions de culture a permis une prolongation de la culture de l'embryon in vitro du stade J2/J3 au stade J5/J6. Le transfert du blastocyste s'est progressivement développé, basé sur une hypothèse de meilleure synchronisation entre endomètre et embryon [75] et d'auto-sélection in vitro des embryons « compétents ». Ainsi nos résultats, même s'ils ne mettent pas en évidence de corrélation entre le transfert de blastocyste à J5/J6 et les chances de grossesse, démontrent l'intérêt du transfert de blastocyste à J5 par rapport aux autres stades (*tableau 17*). En effet le transfert au stade blastocyste à J5 est lié de façon significative à la grossesse clinique (31,1% de grossesses au stade J5 versus 17,9% pour les autres stades, p<0,05).

Mais depuis son introduction dans les années 1990 [97][98], le blastocyste suscite encore des controverses.

En 2002 puis 2005, Blake [99][100] tente d'évaluer dans une méta-analyse de la Cochrane l'intérêt du transfert de blastocyste par rapport au transfert au stade précoce J2/J3. Seize essais contrôlés randomisés sont retenus. Il n'y a pas de différence significative dans les taux de naissances vivantes et les taux de grossesses clinique par couple entre le transfert au stade

J2/J3 et le transfert au stade blastocyste. Le taux de grossesse multiple par couple n'est pas significativement différent dans les 2 groupes.

En réponse à la méta-analyse de la Cochrane [100], Papanikolaou [101] rapporte une méta-analyse plus récente incluant 8 essais randomisés et comparant le transfert d'embryons au stade précoce J2/J3 et au stade blastocyste J5/J6. Dans ces études, le même nombre d'embryons, que ce soit dans le groupe J2/J3 ou dans le groupe blastocyste, est transféré. Or la principale critique émise par l'auteur sur la méthodologie des études publiées sur le sujet est que le nombre d'embryons transférés dans les 2 groupes n'est jamais équivalent. Dans la majorité des cas sont comparés le transfert de 2 embryons au stade J3 versus 1 embryon au stade blastocyste. Cette pratique introduit un biais dans les résultats obtenus. En autorisant le transfert d'un plus grand nombre d'embryons au stade J3, on supprime le bénéfice d'une sélection in vitro du blastocyste qui présente probablement un potentiel génétique supérieur. Certains auteurs [102] considèrent ainsi qu'environ 60% des embryons à J3 de bonne qualité sont aneuploïdes, tandis que ce pourcentage est réduit à 30% pour ce qui concerne le stade blastocyste. Le transfert d'un seul embryon au stade J3 versus un seul blastocyste augmente donc le risque de transférer un embryon génétiquement anormal [102].

Papanikolaou [101] inclut dans sa méta-analyse 8 essais prospectifs, randomisés regroupant les résultats de 1654 patientes ayant bénéficié de techniques FIV ou ICSI. A nombre d'embryons transférés équivalent, le groupe blastocyste obtient des résultats significativement meilleurs en terme de taux de naissances vivantes (OR : 1,39 ; IC 95% [1,10-1,76] ; p=0,005) et en terme de taux de grossesse par transfert (OR : 1,27 ; IC 95% [1,03-1,55] ; p=0,02). L'auteur décrit un gain de + 7% de taux de grossesse en cas de transfert de blastocyste. Le taux de grossesse multiple n'est pas significativement différent dans les 2 groupes. Devant ces résultats, le choix du blastocyste paraît présenter les meilleurs avantages. On peut supposer que la sélection in vitro permet l'obtention d'un embryon génétiquement de meilleure qualité et plus préparé à établir le dialogue avec un endomètre déjà modifié par la stimulation ovarienne [75]. Cependant, ces avantages semblent pondérés par un risque accru d'arrêt de développement in vitro dans le groupe blastocyste (OR : 2,21 ; IC 95% [1,47-3,32] ; p=0,0001). Or l'argument du risque d'arrêt de développement n'est pas retenu par l'auteur qui rappelle les objectifs de ces traitements : la naissance d'un enfant vivant, et non le transfert d'un embryon « à tout prix » pour l'obtention d'une grossesse hypothétique, générant de faux espoirs chez les patientes.

En 2007, Blake [103] révisé sa méta-analyse évaluant le taux de naissances vivantes en fonction du stade de développement de l'embryon transféré. Dix-huit essais contrôlés, randomisés sont inclus dans la méta-analyse. L'auteur retrouve des résultats superposables à ceux de Papanikolaou [101] et rapporte une différence significative dans le taux de naissances par couple en faveur du blastocyste (9 essais ; OR : 1,35 ; IC 95% [1,05-1,74] ; taux de naissance vivante 36% pour le groupe blastocyste, versus 29,4% pour le groupe J2/J3). L'auteur [103] conclut donc à l'intérêt du blastocyste chez les bonnes répondeuses dont la cohorte embryonnaire à J3 est suffisante pour permettre une culture prolongée.

Les données de la littérature ainsi que celles de notre étude nous encouragent donc dans notre politique de transfert d'embryon unique au stade blastocyste chez les patientes ayant une réponse ovarienne satisfaisante. Mais le risque d'un arrêt de développement in vivo conduisant à l'annulation du transfert est élevé et doit être anticipé. Une information de qualité et une discussion approfondie avec le couple est indispensable au préalable. Par ailleurs, des études paraissent nécessaires pour mieux analyser les chances de grossesse de chaque stade embryonnaire, dans les différentes situations ovariennes (bonnes répondeuses, insuffisance ovarienne prématurée, syndrome des ovaires polykystiques, patientes de plus de 38 ans,..)

E. Conclusion

L'objectif initial de notre étude était de déterminer les facteurs prédictifs de succès dans les protocoles de stimulation ovarienne utilisant les antagonistes de la GnRH.

Des réponses partielles à ces questions ont été proposées ici.

Les facteurs cliniques tels que l'âge de la femme et la durée de l'infécondité sont des facteurs péjoratifs évidents qui mettent en jeu les chances de grossesse en Fécondation In Vitro.

Les facteurs hormonaux tels que la progestérone et l'oestradiol n'apparaissent pas toujours corrélés au succès de la grossesse et sont susceptibles de grever le pronostic du cycle en cours, par des mécanismes souvent intriqués et surtout en cas de taux extrêmes.

Les données de l'échographie méritent une étude prospective et randomisée afin de mieux évaluer les conditions de déclenchement « idéales » et de lutter contre les attitudes empiriques.

Un déclenchement tardif paraît délétère sur l'issue du cycle.

Enfin, le transfert d'embryon unique au stade blastocyste paraît un choix satisfaisant, offrant les meilleurs taux de grossesse, mais nécessitant une information éclairée préalable du couple.

Au-delà de ces propositions, cette étude a montré les limites de notre pratique quotidienne : « pousser » la stimulation et retarder le déclenchement pour obtenir des follicules plus volumineux, plus nombreux et des ovocytes en grande quantité. Si cette attitude favorise significativement les chances de transfert, elle n'a pas fait la preuve de son efficacité en terme de taux de grossesse. C'est donc avec modestie qu'il faut reconsidérer notre pratique, en se rappelant l'objectif final des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation : la naissance d'un enfant.

IV. Références bibliographiques

1. Lansac J, Guerif F. L'Assistance Médicale à la Procréation. 2005; **Masson, Paris**.
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991; **6**:811-816.
3. Empereire JC. Les antagonistes en FIV. Quelle place? Quel monitoring? 2007; **Editions Frison-Roche, Paris**:1-31.
4. Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using buserelin and gonadotropins. *Lancet* 1984; **2**:1284-1285.
5. Gordon K, Danforth DR, Williams RF et al. A novel regimen of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus pulsatile GnRH: controlled restoration of gonadotrophin secretion and ovulation induction. *Fertil Steril* 1990; **54**:1140-1145.
6. Frydman R, Cornel C, De Ziegler D, Taieb J, Spitz IM, Bouchard P. Prevention of premature luteinizing hormone and progesterone rise with a gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1991; **56**:923-927.
7. Gordon K, Hodgen GD. Will GnRH antagonists be worth the wait? *Reprod Med Rev* 1992; **1**:189-194.
8. Empereire JC. Le cycle menstruel. In *Gynécologie endocrinienne du praticien. Bases théoriques et conduites pratiques*. 1995; **Editions Frison-Roche, Paris**:3-16.
9. Gougeon A, Lefevre B. Folliculogenèse et maturation ovocytaire. In *Médecine de la Reproduction. Mauvais-Jarvis P, Schaison G, Touraine P*. 1997; **Médecine Science Flammarion, 3ème édition**:58-59.
10. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BCJM. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**:166-173.
11. Yen, SCC. The human menstrual cycle. In *Reproductive Endocrinology*. Yen SCC, Jaffe RB. 1991; **WB Saunders, 3rd Ed, Philadelphia**:276.

12. Erickson GF. The ovary: basic principles and concepts. A physiology. *In Endocrinology and Metabolism. Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA.* 1987; **McGraw-Hill, New York**:905-950.
13. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997; **18**:71-106.
14. Pache TD, Wladimiroff JW, De Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1990; **54**:638-642.
15. Van Santbrink EJ, Hop WC, Van Dessel TJ, De Jong FH, Fauser BC. Decremental follicle-stimulating hormone and dominant follicle development during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1995; **64**:37-43.
16. Baird DT. A model for molecular selection and ovulation: lessons from superovulation. *J Steroid Biochem* 1987; **27**:15-23.
17. Fauser BC, Donderwinkel P, Schoot DC. The step-down principle in gonadotrophin treatment and the role of GnRH analogues. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 1993; **7**:309-330.
18. Gougeon A. Le développement folliculaire normal. *In Induction et Stimulation de l'ovulation. Buvat J, Bringer J.* 1986; **Editions Doin, Paris**:5-16.
19. Van Santbrink EJ, Donderwinkel PF, Van Dessel TJ et al. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995; **10**:1048-1053.
20. Schipper I, Hop WC, Fauser BC. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:1292-1298.
21. Hohmann FP, Laven S, De Jong FH, Eijkemans MJ, Fauser BC. Low-dose exogenous FSH initiated during the early, mid or late follicular phase can induce multiple dominant follicle development. *Hum Reprod* 2001; **16**:846-854.
22. Zeleznik AJ, Hutchison JS, Schuler HM. Interference with the gonadotropin-suppressing actions of estradiol in macaques overrides the selection of a single preovulatory follicle. *Endocrinology* 1985; **117**:991-999.
23. De Jong D, Macklon NS, Fauser BC. A pilot study involving minimal ovarian stimulation for in vitro fertilization: extending the "follicle-stimulating hormone

- window" combined with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril* 2000; **73**:1051-1054.
24. Millar RP, Lu Z, Pawson AJ, Flanagan CA, Morgan K, Maudsley SR. Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev* 2004; **25**:235-275.
 25. Klingmuller D, Schepke M, Enzweiler C, Bidlingmaier F. Hormonal responses to the new potent GnRH antagonist Cetrorelix. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; **128**:15-18.
 26. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Devroey P, on behalf of the Brussels GnRH Antagonist Consensus Workshop Group. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2006; **12**:33-340.
 27. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, Al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmüller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; **9**:788-791.
 28. Oberyé JJJ, Mannaerts BMJL, Kleijn HJ, Timmer CJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Orgalutran): Part I. absolute bioavailability of 0,25 mg ganirelix after single subcutaneous injection in healthy female volunteers. *Fertil Steril* 1999; **72**:1001-1005.
 29. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, De Ziegler D, Taieb J, Selva J, Frydman R. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1994; **62**:468-476.
 30. Group TGD-FS. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998; **13**:3023-3031.
 31. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod* 1998; **13**:2411-2414.
 32. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, Nicollet B, Zorn JR, Bouchard P, Frydman R. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000; **73**:314-320.

33. Wilcox J, Potter D, Moore M, Ferrande L, Kelly E, CAP IV Investigator Group. Prospective, randomized trial comparing cetrorelix acetate and ganirelix acetate in a programmed, flexible protocol for premature luteinizing hormone surge prevention in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005; **84**:108-117.
34. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P et al. Scheduled administration of GnRH antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 1995; **10**:1382-1386.
35. Oberyé JJL, Mannaerts BMJL, Huisman JAM, Timmer CJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Orgalutran): Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril* 1999; **66**:1006-1012.
36. The North American Ganirelix Study Group FM, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, Rinnehart J, Rozenwaks Z, Scott RT, Schoolcraft W, Shapiro DB. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001; **75**:31-45.
37. The European Orgalutran Study Group BG, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum Reprod* 2000; **15**:1490-1498.
38. Moraloglu O, Kilic S, Karayalçin R, Yuksel B, Tasdemir N, Isik A, Ugur M. Comparison of GnRH agonists and antagonists in normoresponder IVF/ICSI in turkish female patients. *Adv Ther* 2008; **Article sous presse**.
39. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, De Klerk C, Polinder S, Beckers NGM, Klinkert ER, Broekman Fj, Passchier J, Te Velde ER, Macklon NS, Fauser BCJM. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2007; **369**:743-749.
40. Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A, Engl B, Brigante C, Crosignani PG. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2005; **20**:2421-2425.
41. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; **17**:874-885.

42. Barmat LI, Chantilis SJ, Hurst BS, Dickey RP. A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) versus GnRH-agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; **83**:321-330.
43. Fanchin R, Salomon L, Castelo-Branco A, Olivennes F, Frydman N, Frydman R. Luteal estradiol pre-treatment coordinates follicular growth during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2003; **18**:2698-2703.
44. Van Landuyt L, De Vos A, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A. Blastocyst formation in in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection cycles: Influence of the fertilization procedure. *Fertil Steril* 2005; **83**:1397-1403.
45. Nardo LG, Christodoulou D, Gould D, Roberts SA, Fitzgerald CT, Laing I. Anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: Relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history. *Gynecol Endocrinol* 2007; **24**:1-8.
46. Galey-Fontaine J, Cedrin-Durnerin I, Chaibi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online* 2005; **10**:94-99.
47. Van Rooij IA, BAncsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, Te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; **79**:482-488.
48. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, HO HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; **79**:63-68.
49. Matalliotakis I, Cakmak H, Arici A, Goumenou A, Fragouli Y, Sakkas D. Epidemiological factors influencing IVF outcome: Evidence from the Yale IVF program. *J Obstet Gynaecol* 2008; **28**:204-208.
50. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod* 2000; **15**:1703-1708.
51. De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age: are the risks of infecundity and miscarriage higher when the man is aged 40 years or over? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005; **53**:2S47-2S55.

52. De La Rochebrochard E, De Mouzon J, Thepot F, Thonneau P, French National Registry (FIVNAT) Association. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril* 2006; **85**:1420-1424.
53. Klonoff-Cohen HS, Natarajan L. The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intra fallopian transfer. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**:507-514.
54. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003; **79**:873-880.
55. Kolibianakis EM, Bourgain C, Albano C, Osmanagaoglu K, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Effect of ovarian stimulating with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril* 2002; **78**:1025-1029.
56. Conaghan J, Dimitry ES, Mills M, Margara RA, Winston RM. Delayed human chorionic gonadotropin administration for in-vitro fertilisation. *Lancet* 1989; **1**:1323-1324.
57. Dimitry ES, Oskarsson T, Conaghan J, Margara R, Winston RM. Beneficial effects of a 24 h delay in human gonadotrophin administration during in-vitro fertilization treatment cycles. *Hum Reprod* 1991; **6**:944-946.
58. Tan SL, Balen A, El Hussein E, Mills C, Campbell S, Yovich J et al. A prospective randomized study of the optimum timing of human chorionic gonadotropin administration after pituitary desensitization in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; **57**:1259-1264.
59. Kolibianakis EM, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem A, Devroey P. Prolongation of the follicular phase in in vitro fertilization results in a lower ongoing pregnancy rate in cycles stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotrophin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril* 2004; **82**:102-107.
60. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1990; **53**:870-874.
61. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Naney AF, Greene GL, Mc Carty KS Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**:334-340.

62. Ubaldi F, Camus M, Smitz J, Bennink HC, Van Steirteghem A, Devroey P. Premature luteinization in in vitro fertilization cycles using gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and GnRH-a and urinary FSH. *Fertil Steril* 1996; **66**:275-280.
63. Feldberg D, Goldman GA, Ashkenazi J, Dicker D, Shelef M, Goldman JA. The impact of high progesterone levels in the follicular phase of in vitro fertilization (IVF) cycles: a comparative study. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989; **6**:11-14.
64. Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, Huynh D, Hamilton F, Meldrum D. Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1991; **55**:563-566.
65. Silverberg KM, Burns WN, Olive DL, Riehl RM, Schenken RS. Serum progesterone levels predict success of in vitro fertilization/embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropins. *Fertil Steril* 1991; **73**:797-803.
66. Yovel I, Yaron Y, Amit A, Peyser MR, David MP, Kogosowski A, Lessing JB. High progesterone levels adversely affect embryo quality and pregnancy rates in in vitro fertilization and oocyte donation programs. *Fertil Steril* 1995; **64**:128-131.
67. Randall G, Gantt PA, Gant D, Kirk MJ, Romines M. Elevated serum progesterone values at the time of ovulation induction in luteal leuprolide acetate-down-regulated GIFT cycles are associated with decreased clinical pregnancy rates. *J Assist Reprod Genet* 1996; **13**:459-463.
68. Edelstein MC, Seltman HJ, Cox BJ, Robinson SM, Shaw RA, Muasher SJ. Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist suppression are not predictive of pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1990; **54**:853-857.
69. Givens CR, Schriock ED, Dandekar PV, Martin MC. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles. *Fertil Steril* 1994; **62**:1011-1017.
70. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Ferreira AL, De Ziegler D, Frydman R. Consequences of premature progesterone elevation on the outcome of in vitro fertilization: insights into a controversy. *Fertil Steril* 1997; **68**:799-805.
71. Doldi N, Marsiglio E, Destefani A, Gessi A, Merati G, Ferrari A. Elevated serum progesterone on the day of HCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; **14**:601-605.

72. Venetis CA, Kolibianakis EM, Papanikolaou E, Bontis J, Devroey P, Tarlatzis BC. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; **13**:343-355.
73. Ubaldi F, Albano C, Peukert M, Riethmuller-Winzen H, Camus M, Smits J et al. Subtle progesterone rise after the administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 1996; **11**:1405-1407.
74. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2003; **80**:1444-1449.
75. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C, Van Steirteghem A, Devroey P. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2007; **Article sous presse**:1-4.
76. Papanikolaou EG, Bourgain C, Kolibianakis E, Tournaye H, Devroey P. Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicated initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes. *Hum Reprod* 2005; **20**:1541-1547.
77. Saadat P, Boostanfar R, Slater CC, Tourgeman DE, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Accelerated endometrial maturation in the luteal phase of cycles utilizing controlled ovarian hyperstimulation: impact of gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists. *Fertil Steril* 2004; **82**:167-171.
78. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update* 2003; **9**:515-522.
79. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vidal C, Landazabal A, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (Cetrorelix). *Hum Reprod* 2001; **16**:2533-2539.
80. Felderbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K, on behalf of the European Cetrorelix Study Group. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; **15**:1015-1020.

81. Orvieto R, Zohav E, Scharf S, Rabinson J, Meltcer S, Anteby EY, Homburg R. The influence of estradiol/follicle and estradiol/oocyte ratios on the outcome of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol* 2007; **23**:72-75.
82. Drummond AE, Findlay JK. The role of estrogen in folliculogenesis. *Moll Cell Endocrinol* 1999; **151**:57-64.
83. Findlay JK, Britt K, Kerr JB, O'Donnell L, Jones ME, Drummond AE, et al. The road to ovulation: the role of oestrogens. *Reprod Fertil Dev* 2001; **13**:543-547.
84. Palter SF, Tavares AB, Hourvitz A, Veldhuis JD, Adashi EY. Are estrogens of import to primate/human ovarian folliculogenesis? *Endocr Rev* 2001; **22**:389-424.
85. Couzinet B, Lestrat N, Brailly S, Forest M, Schaison G. Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle-stimulating hormone in women with gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **66**:552-558.
86. Schoot DC, Coelingh Bennink HJ, Mannaerts BM, Lamberts SW, Bouchard P, Fauser BC. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a women with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **74**:1471-1473.
87. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; **12**:366.
88. Coetsier T, Dhont M. Avoiding multiple pregnancies in in-vitro fertilization: who's afraid of single embryo transfer? *Hum Reprod* 1998; **13**:2663-2664.
89. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005; **365**:1807-1816.
90. Nyboe-Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2000: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2004; **19**:490-503.
91. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2004; **81**:1207-1220.
92. Crowther CA. Multiple pregnancies. In *High risk pregnancy: management options*. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. 2002; **WB Saunders, 2nd Ed, Philadelphia**:129-152.
93. Bergh C. Single embryo transfer: a mini-review. *Hum Reprod* 2005; **20**:323-327.

94. Barlow DH. The debate on single embryo transfer in IVF: how will today's arguments be viewed from the perspective of 2020? *Hum Reprod* 2005; **20**:1-3.
95. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour GI, Templeton A. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **18**:CD003416.
96. Khalaf Y, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Kamal A, Bolton V, Braude P. Selective single blastocyst transfer reduces the multiple pregnancy rate and increases pregnancy rates: a pre- and postintervention study. *BJOG* 2008; **115**:385-390.
97. Menezo YJ, Sakkas D, Janny L. Co-culture of the early human embryo: factors affecting human blastocyst formation in vitro. *Microsc res Tech* 1995; **32**:50-56.
98. Menezo Y, Veiga A, Benkhalifa M. Improved methods for blastocyst formation and culture. *Hum Reprod* 1998; **S4**:256-265.
99. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**:CD002118.
100. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **19**:CD002118.
101. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Tournaye H, Venetis CA, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; **23**:91-99.
102. Staessen C, Platteau p, Van Assche E et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004; **19**:2849-2858.
103. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **17**:CD002118.

NOM : LE TRONG

PRENOM : Anne My-Linh

Titre de Thèse : Facteurs prédictifs de succès dans les protocoles de stimulation ovarienne en Fécondation In Vitro utilisant les antagonistes de la GnRH.

RESUME

Parmi les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation, la Fécondation In Vitro tient une place majeure. Notre étude rétrospective sur 208 cycles de FIV utilisant un antagoniste de la GnRH a pour objectif de déterminer les meilleurs facteurs prédictifs de succès dans ce type de protocole. La durée d'infécondité, une introduction précoce de l'antagoniste, un taux d'oestradiol ≤ 2600 pg/mL le jour du déclenchement, et le transfert au stade blastocyste sont des facteurs corrélés aux chances de grossesse. Nos résultats ne mettent pas en évidence de corrélation significative entre le succès de la grossesse et l'âge de la femme, le taux de progestérone le jour du déclenchement et le nombre de follicules ≥ 18 mm le jour du déclenchement. Au vu des données de la littérature, une étude prospective, contrôlée et randomisée semble nécessaire dans l'avenir afin de préciser ces résultats.

MOTS CLES

Fécondation In Vitro

Antagoniste de la GnRH

Déclenchement

Oestradiol

Progestérone

Follicules

Blastocyste