

**UNIVERSITÉ DE NANTES  
FACULTÉ DE MÉDECINE**

**ANNÉE : 2007**

**N°144**

**THESE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
DES de Gynécologie Médicale**

Par

**Anne-Sophie D'ARAILH-CHEVALIER**

CHU de Nantes

Née le 09 juin 1978 à Toulouse

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2007

**EFFETS DE LA SUSPENSION DE L'ADMINISTRATION DE  
GONADOTROPHINES OU « COASTING » EN PREVENTION DU  
RISQUE D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE EN  
FECONDATION IN VITRO.**

Président du jury et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Membres du jury : Monsieur le Professeur Patrice LOPES

Monsieur le Professeur Henry-Jean PHILIPPE

Monsieur le Docteur Philippe DAVID

Monsieur le Docteur Antoine FAYASSE

INTRODUCTION.....	5
I. LE SYNDROME D’HYPERSTIMULATION OVARIENNE (SHO).....	6
A. Définition.....	7
B. Epidémiologie.....	7
C. Physiopathologie.....	8
D. Aspects cliniques et classification.....	10
E. Complications.....	12
1) Accidents thrombo-emboliques.....	12
2) Insuffisance rénale.....	13
3) Atteintes hépatiques.....	13
4) Atteintes pulmonaires.....	13
5) Sepsis.....	14
6) Torsion d’annexe, rupture de kystes.....	14
7) Complications obstétricales.....	14
F. Traitement.....	16
1) SHO légers et modérés.....	16
2) SHO sévères.....	16
a) Surveillance clinique.....	17
b) Surveillance paraclinique.....	17
c) Traitement curatif.....	17
II. PREVENTION DU SYNDROME D’HYPERSTIMULATION OVARIENNE.....	20
A. Identification des patientes à risque.....	21
1) Avant la stimulation.....	21
a) Age.....	21
b) Antécédent d’hyperstimulation.....	21
c) Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).....	21
d) Indice de masse corporelle (BMI).....	22
e) Allergies.....	22
2) En cours de stimulation.....	23
a) Concentrations d’estradiol.....	23
b) Nombre de follicules.....	24

c) Taille des follicules .....	24
d) Nombre d'ovocytes ponctionnés.....	25
e) Quantité de gonadotrophines prescrites .....	25
f) Concentrations de VEGF.....	26
<b>B. Choix du protocole de stimulation .....</b>	<b>26</b>
1) Dose de gonadotrophines .....	26
2) Type de gonadotrophines .....	26
3) Agonistes de la GnRH .....	27
4) Antagonistes de la GnRH.....	27
5) Les stimulations minimales.....	28
<b>C. Suppression de déclenchement et annulation de cycle .....</b>	<b>28</b>
<b>D. Choix de la technique de déclenchement.....</b>	<b>29</b>
1) HCG urinaire ou recombinant.....	29
2) Agonistes de la GnRH .....	29
3) LH recombinante .....	30
<b>F. Soutien de la phase lutéale.....</b>	<b>30</b>
<b>G. Albumine.....</b>	<b>30</b>
1) Résultats positifs .....	31
2) Résultats négatifs .....	31
<b>H. Perfusion d'Hydroxy-Ethyl-Amidon (HEA) .....</b>	<b>33</b>
<b>I. Congélation embryonnaire .....</b>	<b>33</b>
<b>J. Autres techniques de prévention proposées .....</b>	<b>35</b>
1) Ponction folliculaire précoce unilatérale .....	35
2) Ponction folliculaire renouvelée .....	35
3) Administration de corticoïdes .....	35
4) Cautérisation d'un ovaire ou "drilling" ovarien.....	36
5) La maturation in vitro .....	37
<b>E. Coasting.....</b>	<b>37</b>
1) Définition .....	37
2) Physiopathologie.....	38

III. MATERIEL ET METHODES .....	39
A. PATIENTES .....	40
B. PROTOCOLE .....	40
1) La désensibilisation hypophysaire .....	40
2) La stimulation ovarienne.....	40
3) Monitoring de l'ovulation.....	41
4) Le coasting .....	41
5) Déclenchement de l'ovulation .....	41
6) Arrêt .....	41
7) La ponction folliculaire.....	41
8) Le transfert embryonnaire.....	42
9) La congélation embryonnaire .....	42
10) Suivi des patientes.....	42
11) Classification du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.....	42
C. ANALYSE STATISTIQUE.....	42
IV. RESULTATS .....	43
A. Caractéristiques de la population .....	44
1) Caractéristiques cliniques et biologiques .....	44
2) Indications de prise en charge .....	45
3) Type de prise en charge .....	46
4) Rang de tentative.....	46
B. La stimulation.....	46
C. Le coasting .....	47
1) Jour d'initiation du coasting.....	47
2) Taille des follicules à l'initiation du coasting .....	48
3) Concentrations d'estradiol à l'initiation du coasting .....	49
4) Reprise de la stimulation.....	50
5) Durée du coasting .....	51
6) Evolution des concentrations d'estradiol .....	52
7) Concentrations d'estradiol le jour du déclenchement .....	53
8) Déclenchement de l'ovulation ou arrêt de cycle.....	55
D. Résultats des tentatives .....	55

1) Nombre d'ovocytes recueillis par ponction folliculaire.....	55
2) Nombre d'embryons obtenus .....	55
3) Nombre d'embryons transférés .....	56
4) Nombre d'embryons congelés .....	56
5) Taux de fécondation.....	56
6) Taux d'implantation.....	56
7) Taux de grossesse .....	56
8) Taux de fausses couches (FC).....	57
9) Taux d'hyperstimulation .....	57
V. DISCUSSION.....	59
A. Caractéristiques de la population .....	60
B. Type de protocole.....	60
C. Critères d'initiation du coasting .....	61
1) Concentrations d'estradiol .....	61
2) Taille du follicule dominant.....	62
3) Nombre de follicules.....	64
D. Durée .....	65
E. Critères de déclenchement.....	67
1) Concentrations d'estradiol et critères échographiques.....	67
2) Concentrations de FSH .....	68
F. Méthodes de prévention associées.....	68
G. Efficacité sur les issues de cycles de FIV .....	69
1) Nombre d'ovocytes .....	69
2) Qualité ovocytaire, taux d'implantation et de grossesse.....	69
3) Taux d'hyperstimulations sévères.....	71
H. Efficacité comparée aux autres méthodes de prévention.....	74
1) Congélation embryonnaire.....	74
2) Ponction folliculaire précoce unilatérale .....	74
3) Perfusion d'albumine .....	74
CONCLUSION .....	75
BIBLIOGRAPHIE .....	76

# INTRODUCTION

Les techniques d'assistance médicale à la procréation ont beaucoup évolué et la volonté d'être de plus en plus efficace en terme de recueil d'ovocytes et de succès de grossesse se heurte à des complications iatrogènes. Le rôle des praticiens en médecine de la reproduction est ainsi d'établir une balance entre une stimulation optimale et un risque limité de grossesses multiples et d'hyperstimulation ovarienne.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), potentiellement fatal, est une conséquence néfaste des traitements inducteurs de l'ovulation. Sa physiopathologie est mal connue et son traitement reste symptomatique.

Différentes techniques de prévention ont été proposées. Si la seule permettant d'éliminer complètement ce risque reste l'annulation du cycle, le développement d'autres techniques a permis de surseoir au coût financier et émotionnel de ces échecs.

Le « coasting » est à ce jour largement utilisé chez les femmes à haut risque et fait partie des techniques privilégiées. Elle consiste, en cas de risque d'hyperstimulation ovarienne pendant le cycle, à interrompre l'administration de FSH pendant quelques jours de façon à obtenir des conditions de déclenchement satisfaisantes. L'application de cette technique diffère selon l'expérience clinique de chacun ramenant ainsi des résultats variables selon les équipes. Chaque centre doit s'attacher à définir ses propres critères d'initiation, de déclenchement ou de surveillance.

Après des rappels concernant le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et ses différentes techniques de prévention, nous nous attacherons plus précisément au "coasting". Nous effectuerons une étude rétrospective sur les patientes du service de Biologie et de Médecine de la Reproduction ayant bénéficié de cette technique au cours de leur cycle de stimulation afin de décrire les résultats de nos pratiques.

# I. LE SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE (SHO)

## A. Définition

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une complication iatrogène induite par l'administration exogène d'inducteurs de l'ovulation, survenant en phase lutéale ou en début de grossesse. Il s'agit de la complication la plus grave des stimulations ovariennes pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Les premiers cas d'hyperstimulations ovariennes sévères ont débuté dans les années 30 parallèlement aux premières stimulations de l'ovulation. En fécondation in vitro, l'introduction des agonistes de la LHRH en 1986 bloquant l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et permettant une stimulation plus efficace en supprimant le pic protecteur de LH multiplie ces complications.

Le SHO regroupe les manifestations cliniques engendrées par cette réponse excessive au traitement inducteur.

## B. Epidémiologie

L'incidence varie selon les études et la classification utilisée mais également en fonction du type de protocole et de drogues prescrites.

Ces hyperstimulations ont initialement été décrites dans les cycles de stimulation hors FIV.

L'utilisation de citrate de clomifène aboutit à 13,5% d'hyperstimulation légère selon Schenker et al (1) alors que les formes modérées et sévères sont sporadiques. Pour les mêmes auteurs, les stimulations par gonadotrophines induisent entre 8.4 et 23% d'HSO légères, entre 0.5 et 7% de formes modérées et entre 0.8 et 10 % de formes sévères.

L'introduction des agonistes de la GnRH en 1986 a multiplié par 6 l'incidence des syndromes d'hyperstimulation ovarienne. On estime son taux à 1 à 10 % de tous les cycles de FIV, dont 0,5 à 5 % de formes sévères (2, 3).

La plus grande cohorte de SHO rapportée en FIV vient d'Israël (4). Dans cette dernière, alors que le nombre de SHO sévères reste inchangé après stimulation simple de l'ovulation, on observe une augmentation de cette incidence en FIV (de 0.06% en 1987 à 0.24% en 1996).

L'hyperstimulation sévère peut engager le pronostic vital (risque thrombotique, hypovolémie, épanchement des séreuses) avec une mortalité d'environ 1 pour 45 000 à 1 pour 500 000 cycles (5).

## C. Physiopathologie

La physiopathologie du syndrome d'hyperstimulation ovarienne n'est pas encore totalement élucidée. Bien qu'il soit essentiellement décrit lors de cycles de FIV, de véritables SHO ont été décrits en dehors de toute stimulations chez des femmes présentant une mutation du récepteur de la FSH (6).

Il est bien admis que le développement de ce syndrome dépend de l'administration exogène d'hCG au moment du déclenchement ou de sa sécrétion endogène par le trophoblaste en début de grossesse.

Le mécanisme principal semble être une augmentation de la perméabilité capillaire. Toutes les études s'accordent sur la production par ces ovaires en état d'hyperlutéinisation d'une substance vasoactive augmentant la perméabilité vasculaire, en particulier au niveau des séreuses (péritoine, plèvre, péricarde).

A cet effet, de nombreuses substances ont été incriminées, notamment l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines et la prolactine. Aujourd'hui, il semble que les facteurs les plus impliqués appartiennent au système rénine – angiotensine (7) et comportent des cytokines telles que les interleukines 6 et 1, le TNF $\alpha$ , l'endothéline-1 et le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (8, 9).

De nombreuses études ont notamment concerné le VEGF. Il appartient aux protéines de liaison à l'héparine agissant directement sur la prolifération des cellules endothéliales et l'angiogénèse. Il semble être le médiateur principal de l'augmentation de la perméabilité capillaire retrouvé au cours des SHO.

En effet, il est sécrété dans l'ovaire par les cellules de la granulosa lutéinisées (10). Pour Wang et al (11) en 2002, l'hCG augmentait l'expression de l'ARNm du VEGF par ces cellules de manière dose et temps dépendante. Albert et al (12) retrouvaient également une production de VEGF sous l'influence de l'hCG par les cellules endothéliales humaines agissant ensuite de manière autocrine pour augmenter la perméabilité vasculaire.

Par ailleurs, Artini et al (13) le retrouvaient en concentration élevée dans le sérum des patientes développant une hyperstimulation ainsi que dans le liquide folliculaire le jour de la ponction. D'importantes concentrations étaient également mises en évidence dans l'ascite de ces patientes (14).

D'autre part, le VEGF augmente la perméabilité capillaire. Cette action se fait par le biais d'une modification des molécules d'adhésion intercellulaires endothéliales telles que les cadhérines (15).

Pour McClure et al (16), l'administration d'anticorps anti-VEGF neutralisait 70% de la perméabilité vasculaire chez des patientes présentant une ascite au cours d'une hyperstimulation.

Enfin, le VEGF augmente la perméabilité capillaire après interaction au niveau du récepteur VEGFr-2. Une réversion de cette perméabilité a également été mise en évidence chez le rat par Gomez et son équipe (17) après l'administration d'un inhibiteur du récepteur VEGFr-2.

Alvarez et al (18) ont ainsi étudié l'efficacité de la Cabergoline® (agoniste dopaminergique inactivant les récepteurs VEGFr-2) dans une étude prospective randomisée comparant la Cabergoline® (n=37) à un placebo (n=32), administrés après le déclenchement chez des patientes à risque d'HSO. L'incidence de SHO modérés était significativement réduite (20% vs 43.8% ; p=0.04). Les taux d'hématocrite et d'hémoglobine ainsi que la production d'ascite étaient également diminués. Ainsi, le blocage de l'action du VEGF par les inhibiteurs des récepteurs VEGFr-1 et VEGFr-2 pourraient être des solutions d'avenir dans les stratégies de prévention et de prise en charge des SHO.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est ainsi caractérisé par une fuite liquidienne vers l'espace extravasculaire avec l'apparition d'épanchements dans les séreuses (ascite, hydrothorax et plus exceptionnellement épanchement péricardique). L'hypovolémie et l'hémoconcentration (augmentation de l'hématocrite et de l'osmolarité) activeraient ensuite le système rénine-angiotensine stimulant alors la réabsorption d'eau et de sel par les tubules rénaux. Ceci expliquerait la chute de la diurèse et les troubles ioniques (hyponatrémie, hyperkaliémie). Les troubles de la coagulation seraient en partie liés à l'hémoconcentration et à l'hypovolémie.

L'extravasation vasculaire n'est pas la seule explication du SHO. En effet, elle serait alors responsable d'une diminution du travail cardiaque et d'une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Balasch et son équipe (19) retrouvaient cependant des résultats inverses plus en faveur d'une vasodilatation périphérique initiale que d'une hypovolémie.

## D. Aspects cliniques et classification

On distingue deux formes cliniques selon le délai d'apparition du syndrome d'hyperstimulation après le déclenchement par hCG (20):

- une hyperstimulation précoce survenant dans les 9 jours suivant l'administration d'hCG. Cette forme serait associée à une plus grande fréquence de fausses couches précoces c'est-à-dire avant la visualisation d'un sac gestationnel à l'échographie (31.8% vs 14.4% en l'absence d'HSO).

- une hyperstimulation tardive survenant 10 jours après le déclenchement, induite par la production d'hCG endogène en rapport avec une grossesse débutante. Cette dernière serait plus volontiers sévère.

L'incidence d'hyperstimulation ovarienne (HSO) est directement corrélée aux concentrations d'hCG et le risque de développer une hyperstimulation est 2 à 5 fois plus élevée quand une grossesse survient (21). Ainsi les grossesses multiples seraient plus pourvoyeuses d'hyperstimulations tardives. Ceci est un argument supplémentaire à la politique actuelle de réduction du nombre d'embryons transférés.

Le phénomène principal retrouvé au cours des SHO est l'augmentation du volume ovarien porteur de multiples follicules pouvant atteindre plus de 12 cm de diamètre. Les signes cliniques débutent le plus souvent une semaine après le déclenchement par un ballonnement abdominal avec sensation d'inconfort pelvien. Des troubles digestifs à type de nausée, vomissement, diarrhée et distension abdominale apparaissent ensuite de manière variable en fonction de la sévérité.

L'exsudation vasculaire est responsable de l'accumulation d'ascite d'abord échographique puis clinique. Des épanchements pleuraux ou péricardiques peuvent apparaître par la suite. L'hypoalbuminémie est parfois à l'origine d'un oedème vulvaire voire généralisé.

On assiste, sur le plan cardiovasculaire à une hypotension artérielle associée à une pression centrale basse et à une tachycardie. Une oligurie apparaît dans 30% des cas et une insuffisance rénale fonctionnelle se manifeste dans 1.4% des formes sévères (4).

Sur le plan biologique, la numération formule sanguine révèle une élévation de l'hématocrite, une hyperleucocytose ainsi qu'une thrombocytose témoins de l'hémoconcentration. L'ionogramme, quant à lui met en évidence une hyponatrémie de dilution associée à une hyperkaliémie. Cette hyponatrémie peut exceptionnellement être responsable d'un oedème cérébral avec troubles de la conscience.

Des taux anormalement bas d'immunoglobulines (IgG, IgA) ont pu être mis en évidence dans la plasma de patientes ayant un SHO sévère (22) les rendant plus sensibles aux infections.

La première classification a été instaurée par Rabau et al (23) en 1967. De nombreuses autres classifications ont été proposées depuis, se fondant sur des critères à la fois cliniques, biochimiques et échographiques.

La classification la plus utilisée actuellement est certainement celle de Golan et al (24) proposée en 1989. L'hyperstimulation ovarienne est classée en 3 stades et 5 grades:

CLASSIFICATION	GRADE	SYMPTOMES
Minime	1	Distension abdominale
	2	Nausées, vomissements, diarrhées, ovaires $\leq$ 12cm
Modérée	3	+ ascite de diagnostic échographique.
Sévère	4	+ ascite $\pm$ hydrothorax de diagnostic clinique.
	5	+ hémococoncentration, troubles ioniques, troubles de la coagulation, insuffisance rénale, ovaires $>$ 12 cm

*Tableau N°1 : Classification du SHO selon Golan (24)*

Navot et al en 1992 (25) distinguaient deux degrés dans la forme sévère, ce qui a conduit à établir une nouvelle forme dite « critique ». Cette dernière revêt alors une valeur pronostique péjorative et nécessite l'admission en unité de soins intensifs.

SHO SEVERE	SHO CRITIQUE
Augmentation du volume ovarien	Augmentation du volume ovarien
Hyperleucocytose $>$ 15000	Hyperleucocytose $>$ 25000
Ascite importante $\pm$ hydrothorax	Ascite tendue $\pm$ hydrothorax
Hématocrite $>$ 45 %	Hématocrite $>$ 55 %
Oligurie	Oligurie
Créatinine de 1 à 1,5 mg/dL	Créatinine $>$ 1,6 mg/dL
Clearance de la créatinine $\geq$ 50ml/min	Clearance de la créatinine $<$ 50 ml/min
Atteinte hépatique	Insuffisance rénale
Anasarque	Pathologies thromboemboliques
	Syndrome de détresse respiratoire aigu

*Tableau N°2 : Classification du SHO selon Navot et al (25)*

## E. Complications

### 1) Accidents thrombo-emboliques.

Les thromboses vasculaires sont des complications rares mais graves des hyperstimulations ovariennes. Selon Stewart et al (26), elles surviennent la plupart du temps au niveau de la partie supérieure du corps et se concentrent au niveau de la tête, du cou ou des membres supérieurs dans 60% des cas. Dans 75% des cas, il s'agit de thromboses veineuses. Les 25% restants sont des thromboses artérielles, le plus souvent intra-cérébrales. Ces thromboses se compliquent d'embolies pulmonaires dans 4 à 12 % des cas. La récente revue de la littérature réalisée par Delvigne et Rosenberg en 2003 (27) confirmait cette répartition :

<b>Partie supérieure du corps : 83%</b>		<b>Partie inférieure du corps : 17%</b>	
Veineuses : <b>65.7%</b>	Artérielles : <b>34.3%</b>	Veineuses : <b>81%</b>	Artérielles : <b>18%</b>

*Tableau N°3 : Répartition des accidents thrombo-emboliques selon Delvigne et al (27)*

Si la présence d'ascite, l'immobilisation, l'hyperestrogénie et l'hémoconcentration contribuent à l'apparition de ces complications, elles n'expliquent pas à elles seules ces phénomènes. Des altérations des facteurs de la coagulation sont souvent retrouvées chez les patientes présentant un SHO. Une augmentation du facteur V, des plaquettes, du fibrinogène et des inhibiteurs de la fibrinolyse ainsi que des modifications concernant le facteur Willebrant peuvent ainsi être observées (28). La survenue d'une grossesse aggraverait également ce risque thromboembolique.

Balasz et al (29) mettaient en évidence une quantité supérieure de monocytes exprimant le facteur tissulaire et en intensité supérieure chez les patientes présentant un SHO sévère.

L'association de marqueurs de thrombophilie chez ces patientes tels qu'une mutation MTHFR ou du facteur V, une diminution de l'antithrombine III ou de l'activité de la protéine S est controversée (30, 31).

## 2) Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale fonctionnelle peut se développer au cours des formes modérées d'hyperstimulation ovarienne. Cependant, dans les SHO sévères, la défaillance rénale peut s'accroître pour aboutir à une insuffisance rénale aiguë responsable par la suite d'une défaillance polyviscérale. Cette insuffisance rénale aiguë est liée à un défaut de perfusion rénale secondaire à l'hypovolémie. Les manifestations cliniques en sont l'oligurie, les troubles ioniques graves avec hyperkaliémie, hyponatrémie de dilution associés à une hypersécrétion d'hormone antidiurétique.

## 3) Atteintes hépatiques

Une cytolysé hépatique peut être observée dans les formes sévères d'hyperstimulation. Par contre, de très rares cas de cholestase ont été rapportés. Ces phénomènes peuvent être expliqués par les concentrations élevées d'estradiol, l'augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant aboutir à un œdème hépatique ou la prescription de progestatifs après le transfert embryonnaire. L'augmentation de certains médiateurs de l'hyperstimulation tels que l'interleukine-6 ou le système rénine-angiotensine a été mis en cause par d'autres (27).

## 4) Atteintes pulmonaires

L'ascite sous tension en augmentant la pression intra abdominale, l'augmentation de la taille ovarienne et l'iléus paralytique parfois associé peuvent être responsables d'une gêne respiratoire par phénomènes compressifs.

Par ailleurs, l'augmentation de la perméabilité capillaire peut être à l'origine d'épanchements pleuraux. Lorsqu'ils sont unilatéraux, ils se localisent préférentiellement à droite ; cependant, ils sont le plus souvent bilatéraux et associés à de l'ascite (32).

Rarement, des tableaux à type de pneumonie, d'atélectasie ou d'embolie pulmonaire peuvent survenir. A l'extrême, on assiste à un tableau de détresse respiratoire aiguë mettant en jeu le pronostic vital.

La grande série d'Abramov et al (33) publiée en 1999 retrouvait de nombreuses manifestations pulmonaires parmi les 209 cas d'HSO sévères ou critiques enregistrés en Israël entre 1987 et 1996 (tableau N°3).

Symptômes	Incidence
Dyspnée	92 %
Tachypnée	92 %
Atténuation du murmure vésiculaire	80 %
Pneumonie	4 %
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	2 %
Embolie pulmonaire	2 %

*Tableau N°4 : Manifestations respiratoires mises en évidence par Abramov et al en 1999(33)*

### 5) Sepsis

L'incidence et les étiologies de cette morbidité ont également été revue par Abramov et al (34) chez ces 209 patientes. Une fièvre était mise en évidence dans 82,3% des cas. Dans 20% des cas, une infection urinaire était retrouvée. Cette fièvre restait inexplicée dans 50% des cas.

### 6) Torsion d'annexe, rupture de kystes

L'augmentation de volume des ovaires en présence de ces multiples kystes peut se compliquer de torsion ou de saignement intrapéritonéal par rupture de kyste. L'incidence de ces complications rapportée par Mashiach et al (35) en 1990 était de 16 % chez les patientes enceintes contre 2.3% chez les non-enceintes sur une série de 201 patientes atteintes d'HSO. Les symptômes apparaissaient généralement entre 6 et 13 semaines de grossesse.

### 7) Complications obstétricales

Les données de la littérature sont contradictoires. Pour MacDougall et al (36), le taux de fausses couches était de 28.6% lors de cycles de FIV compliquées d'HSO. Raziel et al (37) retrouvaient des taux de fausses couches supérieurs (23 vs 15%) après un SHO sévère ou critique mais également plus de grossesses (30.6% vs 20%) que dans le groupe témoin.

La grande cohorte d'Abramov et al (38) (163 SHO sévères) avait également de nombreuses issues de grossesse défavorables (Tableau N°3).

Fausses couches	29.8%
Grossesses multiples	57.6%
Accouchement prématuré	44%
Césarienne	44% (24.1% pour les monofoetales)
Retard de croissance	61% (34.5% pour les monofoetales)
Hypertension artérielle	13.2 %
Diabète	5.9 %
Placenta praevia	40.4 %

*Tableau N° 5: Complications obstétricales après SHO d'après Abramov et al (38)*

Cependant, cette étude ne possédait pas de groupe témoin et l'augmentation de ces complications pouvait être en rapport avec leur forte incidence de grossesses multiples.

Les études de Mathur en 2000 (39) ou de Chen en 1997 (40), dans leurs plus petites cohortes mais contrôlées, ne mettaient pas en évidence de différence en terme de fausses couches chez les patientes hyperstimulées (12.1% vs 16.8% pour Mathur et 26.7% vs 17.2% pour Chen).

Pour Papanikolaou et al (41), le taux de fausses couches était inférieur chez 113 patientes atteintes d'une HSO vs 4263 témoins (4.3% vs 10.5%). Il était cependant supérieur chez les patientes atteintes d'HSO précoces par rapport au groupe témoin (31.8% vs 14.4%).

Concernant les autres complications obstétricales, Mathur et al (39) retrouvaient un taux de grossesses multiples supérieur après HSO (36.1% vs 27.4%) mais pas de différence significative en terme d'accouchement prématuré ou de poids de naissance pour les grossesses monofoetales (25% vs 20% et 3230g vs 3320g respectivement).

Différentes hypothèses physiopathologiques ont été émises quant à ces risques obstétricaux:

- Les concentrations élevées d'estradiol le jour du déclenchement, endommageant le ratio progestérone/estradiol pourrait altérer la réceptivité endométriale.
- Dulitzky et al (30) retrouvaient une grande fréquence de marqueurs de thrombophilie chez les patientes hospitalisées pour une hyperstimulation ovarienne sévère (86.6%), plaçant ces femmes plus à risque de complications obstétricales.
- Par ailleurs, le syndrome des ovaires polykystiques prédisposant les patientes aux hyperstimulations ovariennes est associé à une plus grande fréquence de fausses couches. Cependant, l'étude de Engmann en 2000 (42) comparait 97 patientes atteintes d'un SOPK à 332 témoins sans pathologie ovarienne lors de protocoles utilisant des agonistes de la GnRH.

Elle retrouvait une incidence plus élevée de SHO chez les patientes atteintes de SOPK (10.3% vs 0.3%) mais pas plus de fausses couches (6.9% vs 11.1%).

- Les SHO sévères sont également associés à des concentrations sériques ou ascitiques élevées de cytokines proinflammatoires et de VEGF. Une réponse immunitaire prédominante de type T-Helper1 lors de l'implantation favoriserait le risque de fausses couches (39).
- Enfin, cette incidence de fausses couches pourrait être attribuée à l'hypoxie résultant de la défaillance rénale ou hépatique fréquemment observée lors des SHO sévères.

## F. Traitement

Le traitement sera symptomatique et conservateur, adapté en fonction de l'intensité et de la gravité du syndrome constaté.

### 1) SHO légers et modérés.

Les formes légères d'hyperstimulations ne nécessitent aucun traitement et peuvent être monitorées de manière ambulatoire. Le repos éventuellement associé à de la glace sur le ventre et les antispasmodiques sont des mesures simples à proposer pour essayer de réduire la symptomatologie fonctionnelle. Ces formes régressent en général spontanément en 10 à 15 jours.

Les formes modérées nécessitent une surveillance plus étroite, pouvant imposer selon les cas une hospitalisation de quelques jours avec repos au lit, surveillance clinique (périmètre abdominal, poids, diurèse), biologique et échographique.

### 2) SHO sévères

Les formes sévères imposent toujours l'hospitalisation. Outre le repos strict au lit, une étroite surveillance clinique et biologique s'attachera à dépister tout signe de gravité. La mise en place de voies veineuses périphériques voire d'une voie centrale est parfois nécessaire. Le traitement a pour objectif la restauration d'une volémie normale avec rééquilibration hydro électrolytique, la prévention des accidents thromboemboliques et l'évacuation des épanchements dès qu'ils entraînent une gêne fonctionnelle trop importante.

### a) Surveillance clinique

Elle comprend un bilan entrée-sortie avec mesure de la diurèse et courbe de poids. Une surveillance du périmètre abdominal, du pouls et de la tension artérielle est également requise. L'auscultation cardio-pulmonaire est systématique. On recherche ainsi la présence d'une ascite, d'un épanchement pleural voire péricardique.

### b) Surveillance paraclinique

- Le bilan biologique comprend :
  - Une numération-formule sanguine avec taux de plaquettes,
  - Un bilan hydroélectrolytique sanguin à la recherche d'une hyponatrémie de dilution, d'une augmentation de la protidémie et d'une hémococoncentration.
  - Un bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène, D-dimères)
  - Une évaluation sérique de la fonction rénale et hépatique (urée, créatinine, clearance de la créatinine, transaminases,  $\gamma$ GT et phosphatases alcalines).

- L'échographie abdomino-pelvienne

Elle recherche la présence d'ascite, le volume des ovaires ainsi que des complications à type de torsion d'annexe.

- La radiographie du thorax et l'électrocardiogramme  $\pm$  échocardiographie

Ces examens ne sont réalisés qu'en cas de point d'appel clinique.

### c) Traitement curatif

- Le remplissage vasculaire

La restauration de la masse sanguine doit être précoce, visant à rétablir une volémie efficace, corriger les désordres hydroélectrolytiques et améliorer la perfusion rénale jusqu'à obtention d'une diurèse minimale de 30 ml/h.

Une fois la phase aiguë passée, il ne faut pas perfuser de volumes excessifs car la majeure partie des liquides perfusés s'accumule alors dans les cavités séreuses.

Les solutés employés en première intention sont classiquement des cristalloïdes. Des perfusions d'albumine (colloïde d'origine humaine) sont souvent réalisées par la suite.

D'autres colloïdes comme les dextrans, le mannitol et le plasma frais congelé peuvent être utilisés. Les gélatines, les HEA (hydroxy-éthyl-amidon) et le VOLUVEN® ne sont pas prescrits chez la femme enceinte.

Enfin, la dopamine peut être utile dans certains cas afin de restaurer une perfusion rénale satisfaisante.

- Régime

Un régime riche en protéines accompagné d'une restriction hydrique est le plus souvent recommandé. En cas d'hyperkaliémie, les résines échangeuses d'ions, type Kayexalate®, peuvent être employées.

- Les diurétiques

La place des diurétiques dans le traitement des SHO est discutable. Ceux-ci ne peuvent être envisagés qu'après remplissage vasculaire. Leur utilisation prématurée risquerait d'aggraver l'hypovolémie et l'hémoconcentration et d'augmenter ainsi le risque thromboembolique.

- Les anticoagulants

Le port de bas de contention est recommandé et une anticoagulation préventive doit être discutée. Ils sont généralement introduits à dose isocoagulante lors de l'hospitalisation (43) et maintenus 6 semaines. D'autres équipes ne les proposent qu'en présence de facteurs de risque thromboembolique et/ou d'anomalies biologiques de la coagulation.

- Les épanchements pleuraux et péritonéaux

Les épanchements séreux ne sont ponctionnés qu'en cas de gêne fonctionnelle importante, en particulier respiratoire. L'évacuation d'une ascite entraîne une rapide amélioration clinique (amélioration respiratoire et de la diurèse, diminution de l'hémoconcentration) mais la récurrence est fréquente. Les conditions techniques sont discutées (voie abdominale ou transvaginale échoguidée) (44).

Le principal risque est la perforation de ces volumineux kystes hypervascularisés lors de la ponction d'ascite à l'origine d'un hémopéritoine massif.

Certains auteurs ont proposé la ponction de l'ascite par voie vaginale avec autotransfusion du liquide recueilli pour limiter la perte protéique (45). Le placement d'un cathéter de drainage percutané a également été réalisé dans cette indication (46).

- La chirurgie

Le traitement chirurgical est réservé aux complications essentiellement mécaniques à type de torsion d'annexe ou de rupture de kystes avec hémopéritoine. Il doit être au maximum conservateur chez ces femmes jeunes désireuses de grossesse.

Fakih et al (47) proposaient la ponction de ces kystes en admettant que l'aspiration de leur contenu réduirait la production des médiateurs de l'hyperstimulation.

- Les antibiotiques

Ces derniers ne doivent être prescrits de manière systématique sans infection documentée.

- Les immunoglobulines

Parallèlement à d'autres pathologies s'accompagnant d'une hypoalbuminémie (syndrome néphrotique), l'administration d'immunoglobulines pourrait diminuer le risque d'infection.

- Les traitements à visée étiologique

- Indométhacine

S'opposant à la synthèse des prostaglandines, il a été proposé dans le traitement des SHO mais aucune étude n'a réellement prouvé son efficacité. Compte tenu de sa tératogénicité potentielle, il n'est pas utilisé en début de grossesse.

- Les antihistaminiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont également en cours d'évaluation.

- L'interruption thérapeutique de grossesse n'est à envisager qu'à titre exceptionnel si le pronostic maternel est en jeu.

Enfin, devant l'absence de traitement curatif complet, le traitement le plus efficace repose sur la prévention.

## II. PREVENTION DU SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE

## A. Identification des patientes à risque

### 1) Avant la stimulation

#### a) Age

Dans la plupart des études (21, 24, 48), les patientes développant une hyperstimulation ovarienne sont plus jeunes que les autres ( $30.2 \pm 3.5$  ans vs  $32.0 \pm 4.5$  ans selon Delvigne et al (48)). Ainsi, les patientes de moins de 35 ans seraient plus à risque. Une quantité supérieure de récepteurs aux gonadotrophines ou un nombre plus important de follicules préantraux pourraient expliquer cette plus grande sensibilité.

#### b) Antécédent d'hyperstimulation

Les antécédents d'hyperstimulation ovarienne placent ces femmes plus à risque de récurrence. Des précautions sont alors nécessaires pour le cycle suivant. Il paraît important de débiter la stimulation à des doses inférieures de gonadotrophines. Un monitoring précis par échographie et dosage d'estradiol s'impose.

#### c) Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Plusieurs études ont mis en évidence une plus grande incidence d'hyperstimulation chez ces patientes. Dans l'étude de Delvigne (48), 37% des patientes présentant une hyperstimulation (n=128) étaient atteintes d'un SOPK contre 15% dans le groupe témoin (n=256).

Agrawal et al (49) retrouvaient que les patientes atteintes d'un SOPK avaient des concentrations de VEGF plus élevées que les femmes sans pathologie ovarienne. Celles qui développaient un SHO présentaient également des concentrations de VEGF plus élevées. L'augmentation du nombre de cellules sécrétant le VEGF ou de leur capacité à produire ce facteur a été mise en cause.

Pour certains (50), la présence d'une insulino-résistance exposait d'autant plus ces femmes au risque d'HSO. D'autres (51) retrouvaient cependant une incidence équivalente d'HSO entre des femmes présentant un SOPK avec ou sans insulino-résistance sur 100 cycles.

Une échographie ainsi qu'un bilan hormonal en début de phase folliculaire s'avèrent ainsi nécessaires à l'identification de ces patientes. L'échographie permet la mesure du volume ovarien et le compte des follicules antraux sur chaque ovaire. La présence d'un grand nombre

de follicules immatures et intermédiaires chez ces patientes expliquerait leur réponse explosive.

Danninger et al (52) retrouvaient une corrélation significative entre le volume ovarien et la survenue d'hyperstimulation ovarienne ( $p= 0,03$ ). Pour d'autres (5, 36), la seule présence d'ovaires polykystiques à l'échographie augmentait ce risque. Dans l'étude de MacDougall et al (42), 63% des femmes développant une HSO sévère présentaient des ovaires polykystiques à l'échographie.

Un rapport LH/FSH  $> 2$  ou une hyperandrogénie isolée seraient également des facteurs de risque d'hyperstimulation (53, 54).

#### d) Indice de masse corporelle (BMI)

Parmi plusieurs études (21, 48), seule celle de Navot et al (55) réalisée sur 54 cycles d'hyperstimulations retrouvait une différence significative entre les poids moyens des patientes hyperstimulées et le groupe témoin ( $52,6 \text{ kg} \pm 5,3$  et  $58,6 \pm 7,9$ ) ( $p<0,0001$ ).

L'obésité chez les patientes atteintes de SOPK exacerbe l'insulinorésistance aggravant ainsi l'hyperandrogénie et l'anovulation (56). Les doses de gonadotrophines alors nécessaires sont à l'origine de réponse multifolliculaire à risque accrue d'hyperstimulation ovarienne. Chez ces femmes, une perte de poids de 5 à 10 % suffirait à restaurer des cycles ovulatoires et des chances de grossesses spontanées leur évitant ainsi ces risques. De nombreux auteurs ont également étudié l'efficacité de la Metformine® dans la restauration de cycles menstruels réguliers (57). En effet, en sensibilisant les tissus périphériques à l'action de l'insuline, elle réduit l'insulinorésistance. La métaanalyse publiée en septembre 2007 (58) retrouvait une diminution des taux d'HSO lors de l'administration de Metformine® en FIV chez les patientes atteintes d'un SOPK (RR=0.33 ; 95% CI 0.13-0.80).

#### e) Allergies

Enskog et al (21) ont étudié de manière prospective 428 patientes prise en charge en FIV. Parmi elles, 4,2% ont développé une HSO sévère, 7,3% une forme modérée ou mineure. Ils retrouvaient dans le groupe ayant développé une HSO sévère, une prévalence augmentée du nombre d'allergie (56% vs 21% avec  $p= 0,0072$ ).

## 2) En cours de stimulation

Une surveillance biologique et échographique permet la prévention de situations à haut risque.

### a) Concentrations d'estradiol

L'hyperestradiolémie en fin de stimulation est corrélée au risque d'hyperstimulation ovarienne (21, 48, 59-61). Seule la valeur seuil reste difficile à définir compte tenu de la variabilité rapportée dans les études et des différents kits de dosage utilisés.

En 1991, Asch et al (59) n'ont pas mis en évidence d'hyperstimulation ovarienne sur une cohorte de 637 patientes lorsque la concentration en estradiol [E2] était inférieure à 3500 pg/ml, alors que 1,5% des patientes avec une [E2] comprise entre 3500 et 5999 pg/ml et 38% des patientes avec une [E2] supérieure à 6000 pg/ml développaient une hyperstimulation. La spécificité de l'estradiol comme facteur prédictif du risque d'HSO était de 99%, la sensibilité de 83% alors que la valeur prédictive positive était seulement de 38%.

D'Angelo et al (62) en 2004 retrouvaient qu'une [E2] supérieure à 3354 pg/ml le 11<sup>ème</sup> jour de la stimulation avait une sensibilité et une spécificité de 85% pour la détection du risque d'HSO.

La faible incidence d'hyperstimulation retrouvée par une autre équipe (63) chez les patientes ayant une [E2] supérieure à 6000 pg/ml (8,8%) était attribuée à l'hétérogénéité de la population étudiée incluant des donneuses d'ovocytes. L'incidence retrouvée dans une population plus homogène était alors de 17%.

Pour Mathur et al (61), les concentrations d'estradiol ne prédiraient pas le risque d'hyperstimulation tardive. Pour d'autres, l'augmentation de l'estradiol pendant la stimulation serait également un facteur de risque (21, 64).

Cependant des HSO sévères sont observées malgré de faibles concentrations d'estradiol et à contrario des concentrations élevées n'aboutissent pas toujours à ces complications ce qui laisse supposer d'autres facteurs prédictifs (65). Le dosage de ce seul paramètre n'est pas suffisant à la prévention du risque d'HSO.

### b) Nombre de follicules

Le nombre de follicules repérés par échographie fait également partie des critères de définitions des patientes à risque (classiquement plus de 20 follicules par ovaire).

Blankstein et al (66) retrouvaient que le nombre de follicules le jour du déclenchement était significativement plus important chez les patientes développant une hyperstimulation. En conséquence, Thomas et al (67) comparaient 268 femmes suivies par échographie et dosage d'estradiol contre 270 femmes ne bénéficiant de dosage d'estradiol qu'en présence de plus de 20 follicules à l'échographie. Les concentrations d'estradiol réalisées de manière systématique ne réduisaient pas les taux d'HSO et les taux de grossesse étaient similaires.

Pour Papanikolaou et al (41), le nombre de follicules le jour du déclenchement apparaît également comme un meilleur indicateur du risque d'hyperstimulation sévère comparé aux concentrations d'estradiol. Le nombre moyen de follicules le jour du déclenchement chez les patientes ayant développé une HSO était de  $21.3 \pm 1$  versus  $11 \pm 0.1$  chez les patientes témoins. La présence de plus de 13 follicules de taille supérieure ou égale à 11mm à l'échographie prédirait 87% des HSO sévères alors qu'une concentration d'estradiol supérieure à 3000 ng/l ne prédirait qu'un tiers des HSO.

### c) Taille des follicules

Plusieurs auteurs se sont attachés à étudier la taille des follicules repérés à l'échographie chez les femmes développant un SHO. Les résultats varient cependant selon les études.

Blankstein et al (66) retrouvaient que les patientes développant des hyperstimulations modérées et sévères avaient une augmentation de la fraction de petits follicules (95% des follicules de taille inférieure à 16 mm, la plupart d'entre eux étant de moins de 9 mm). Les patients présentant une hyperstimulation légère avaient 68.7% de leurs follicules compris entre 9 et 15 mm. Cependant, les critères de déclenchement ne tenaient compte que des concentrations urinaires d'estradiol. Dans l'étude de Navot (25), les ovaires des patientes ayant développé une hyperstimulation sévère avaient plus de follicules compris entre 12 et 14 mm et  $>$  à 18 mm le jour du déclenchement. Pour Enskog et al (21), les patientes atteintes avaient une quantité supérieure de follicules au total (19 vs 15 ;  $p \leq 0.0001$ ), et également de plus de 15 mm ( $11.3$  vs  $8.8$   $p \leq 0.05$ ).

Cependant les protocoles de stimulation et les critères de déclenchement varient selon les équipes et la taille des follicules mesurés est « échographiste-dépendant » ; c'est pourquoi le risque d'hyperstimulation s'attache plutôt au nombre de follicules.

#### d) Nombre d'ovocytes ponctionnés

Asch et al (59) ne retrouvaient pas de syndrome d'hyperstimulation quand moins de 20 ovocytes étaient recueillis. Entre 20 et 29 ovocytes recueillis, ils retrouvaient 1,4% de syndrome d'hyperstimulation ovarienne alors que 22,7% des patientes avec plus de 30 ovocytes recueillis développaient cette complication.

Mathur et al (61) constataient également que l'incidence d'hyperstimulation augmentait avec le nombre d'ovocytes recueillis qu'il s'agisse d'hyperstimulation précoce ou tardive.

<b>SHO précoces (48 patientes)</b>	<b>SHO tardives (30 patientes)</b>
SOPK	Age jeune
Pic d'estradiol le jour du déclenchement	Grossesse et nombre de sacs gestationnels
Nombre d'ovocytes recueillis	Nombre d'ovocytes recueillis

*Tableau N° 6: Différents facteurs de risque associés aux SHO d'après Mathur et al en 2000.*

Le nombre de follicules ou d'ovocytes et les concentrations d'estradiol sont le plus souvent utilisés de manière concomittante. Evangelos et al (41) retrouvaient alors qu'au-delà de 18 follicules le jour du déclenchement et/ou si l'estradiol était supérieur à 5000 ng/l, la sensibilité atteignait 83% et la spécificité 84% concernant le risque d'hyperstimulation sévère. Enfin, Asch et al (59) estimaient le risque d'hyperstimulation sévère à plus de 80% quand l'estradiolémie était supérieure à 6000 pg/ml et en présence de plus de 30 ovocytes ponctionnés.

#### e) Quantité de gonadotrophines prescrites

Il n'existe pas de relation linéaire entre la quantité de gonadotrophines prescrites et l'incidence des SHO. Au contraire, les patientes ayant présenté une hyperstimulation reçoivent en moyenne moins de gonadotrophines que les autres (25, 68).

Dans l'étude de Delvigne et al (48), les patientes présentant les critères d'hyperstimulation avaient des pics d'estradiol plus précoces et plus amples et ce, pour de plus faibles doses de gonadotrophines.

#### f) Concentrations de VEGF.

Les concentrations sériques ou plasmatiques de VEGF en phase lutéale, le jour de la ponction ou du transfert ont fait l'objet de nombreuses études et les résultats quant à leur rôle prédictif d'un syndrome d'hyperstimulation restent controversés (69-75).

Pour Agrawal et al (72), seule l'augmentation de la concentration de VEGF entre le déclenchement de l'ovulation et la ponction, en association ou non au nombre de follicules le jour du déclenchement et au diagnostic préalable de SOPK prédiraient le risque d'hyperstimulation ovarienne.

Manau et al (71) ne retrouvaient pas de corrélation avec les paramètres actuellement pris en compte pour le risque d'hyperstimulation (concentrations d'estradiol et nombre d'ovocytes ponctionnés).

## B. Choix du protocole de stimulation

### 1) Dose de gonadotrophines

Le risque d'hyperstimulation ovarienne est évident lorsque de fortes doses de gonadotrophines journalières sont administrées. Cependant la dose adéquate permettant de limiter le risque d'hyperstimulation tout en maintenant une réponse satisfaisante doit tenir compte des caractéristiques des patientes (âge, bilan hormonal et cycles précédents).

Certains proposaient de diminuer par 2 les doses de gonadotrophines chez les patientes à risque (2).

### 2) Type de gonadotrophines

Une métaanalyse réalisée en 2007 ne retrouvait pas de différence quant à l'utilisation de FSH urinaire ou recombinante sur le risque d'HSO (76).

Récemment, Filicori et al (77) montraient que l'administration de faible dose d'hCG (200 UI/J) en fin de stimulation pourrait assurer, en l'absence de FSH la fin de la croissance des follicules préovulatoires alors que les petits follicules évolueraient vers l'atrésie.

### 3) Agonistes de la GnRH

L'introduction des agonistes de la GnRH a multiplié l'incidence des SHO quelque soit le type de protocole (court ou long) (43).

Marci et al (78) en 2001 limitaient le nombre d'hyperstimulation en utilisant un protocole agoniste à faible dose (75 à 150 UI/j) chez des patientes atteintes d'un SOPK. Comparé à un groupe recevant des doses « normales » (225 UI/j), le taux de grossesse était significativement plus élevé dans ce groupe (38% vs 10%).

L'équipe de Rosenwacks (79) proposait un protocole de double freinage par contraception orale et agoniste de la GnRH à faible dose chez les femmes hyper répondeuses en FIV. Le taux de grossesse clinique par cycle (13 arrêts avant transfert embryonnaire sur 99 cycles) était de 46.5% et huit femmes développaient une hyperstimulation modérée.

### 4) Antagonistes de la GnRH

La capacité des antagonistes de la GnRH à réduire le risque d'hyperstimulation a fait l'objet de nombreuses études. Alors que certains auteurs rapportaient une diminution de cette incidence (80-84), une revue de la littérature publiée en 2002 (85), comparant les protocoles agonistes et antagonistes, n'a pas mis en évidence de différence (RR= 0,51 95% CI 0,22-1,18).

Cependant, cette revue s'appuyait sur 5 études randomisées dont l'objectif était le taux de grossesse et non la prévention de l'hyperstimulation. De plus, la plupart des patientes incluses dans les études étaient normorépondeuses et dans deux études les patientes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques étaient exclues.

A contrario, la métaanalyse de Ludwig et al (80) en 2001 retrouvait une diminution du risque avec l'utilisation du Cetrorelix® (OR= 0,23 95% CI 0,1-0,54). La dernière étude prospective publiée en 2005 par Ragni et al (83) montrait également un avantage à l'utilisation de protocoles antagonistes chez les hyperrépondeuses (10/87 HSO vs 24/87 HSO dans le groupe traité par agonistes ; p=0,006).

### 5) Les stimulations minimales

Les avantages des stimulations minimales, proches des cycles « naturels » sont une meilleure tolérance de la patiente, l'absence de risque d'hyperstimulation ovarienne et un gain en terme de coût. L'inconvénient réside en de fréquentes annulations de cycle et ponctions blanches. L'utilisation d'antagonistes de la GnRH réduit le risque de pic prématuré de LH. Pelinck et al en 2005 (86) introduisaient les antagonistes de la GnRH et la FSH dès que le follicule dominant avait atteint 14 mm. Les taux d'implantation étaient plus que satisfaisants au regard de l'absence de sélection possible du meilleur embryon pour le transfert (30.6%). Ils retrouvaient ainsi des taux de grossesses encourageants (taux cumulés de grossesse après 3 cycles de 34% (95% CI 20.6-47.4%) chez 50 patients sur 119 cycles). Heijnen et al (87) en 2007 comparaient des stimulations légères avec antagonistes dites « mild » suivies d'un transfert d'embryon unique à des protocoles agonistes classiques avec transfert de 2 embryons chez 404 patientes. Les taux de naissance étaient similaires à un an et les taux de grossesses multiples et d'HSO significativement réduits (43.4% vs 44.7% ; 0.5% vs 13.1% et 1.4% vs 3.7% respectivement).

### C. Suppression de déclenchement et annulation de cycle

La seule méthode de prévention totale du risque d'hyperstimulation au cours des cycles de FIV est la suppression du déclenchement par hCG et l'arrêt du cycle. Il s'ensuit l'apoptose d'un grand nombre de cellules de la granulosa. L'absence de lutéinisation empêche alors la libération des substances vasoactives à l'origine du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Cependant, il s'agit d'une méthode ayant un coût non négligeable tant sur le plan économique qu'émotionnel.

## D. Choix de la technique de déclenchement

### 1) HCG urinaire ou recombinant

Le déclenchement de l'ovulation par hCG favorise la survenue d'hyperstimulation ovarienne car sa demi-vie est beaucoup plus longue que celle de la LH et son affinité pour les récepteurs est également plus importante. De plus, l'hCG d'origine urinaire possède une activité FSH-like contribuant à la survenue de ces hyperstimulations. En effet, les concentrations d'estradiol et de progestérone en phase lutéale seraient plus élevées après un déclenchement par hCG.

Devant l'efficacité similaire de 5000 ou 10000UI d'hCG urinaire sur les issues de cycle, de nombreux auteurs utilisent dorénavant la dose la plus faible (43).

Par contre, dans l'étude de Schmidt et al (88) en 2004, la réduction de la dose d'hCG de 5000 à 3300UI chez des patientes à risque ne modifiait pas l'incidence d'HSO.

Chang et al (89) retrouvaient quant à eux des taux de grossesse, d'implantation et d'HSO identiques dans leur étude randomisée comparant un déclenchement par 250 µg d'hCG recombinante versus 10000 UI d'hCG urinaire.

Enfin, l'utilisation de 250 µg d'hCG recombinante lors de stimulations simples de l'ovulation semblait équivalente à 5000 UI d'hCG urinaire concernant l'incidence d'HSO (90).

### 2) Agonistes de la GnRH

Un déclenchement par les agonistes de la GnRH a été proposé. Le pic endogène de LH survient moins de 4h après l'injection (effet flare-up) et dure 24 à 36h. Une métaanalyse s'attachait à ce type de déclenchement, possible uniquement lors de l'utilisation de protocoles antagonistes chez des patientes à risque d'HSO (91). Les résultats semblaient en faveur d'une diminution du risque d'HSO légères et modérées mais insuffisants concernant les HSO sévères. Cependant, une étude réalisée en 2005 (92) a dû être interrompue compte tenu d'une diminution des taux de grossesse dans le groupe déclenché par agonistes chez des femmes normorépondeuses. Ceci semble plutôt en rapport avec une altération hormonale en phase lutéale suite à ce déclenchement puisque les taux de grossesse après transfert d'embryons congelés étaient satisfaisants dans l'étude de Griesinger en 2007 (93). Un déclenchement par agonistes pourrait donc être proposé en cas de risque majeur d'hyperstimulation ovarienne dans les protocoles avec antagonistes. Il faudrait alors surseoir au transfert embryonnaire et proposer une congélation embryonnaire.

### 3) LH recombinante

La LH recombinante a également été proposée à cet égard. Une étude Européenne multicentrique (94) comparait son utilisation à 5000 UI d'hCG (129 versus 121 patientes). Elle retrouvait un taux d'hyperstimulation modérée comparable dans les deux groupes lors de l'administration de 2 injections de r-LH. Une seule dose de LH recombinante (30000 UI) réduisait quant à elle ce risque et semblait comparable à 5000 UI d'hCG urinaire.

## F. Soutien de la phase lutéale

L'utilisation des agonistes de la GnRH lors d'un protocole long nécessite un soutien de la phase lutéale après la ponction. A cet effet, l'hCG aussi bien que la progestérone peuvent être utilisés.

Cependant, l'administration d'hCG en phase lutéale augmenterait de façon significative le risque d'hyperstimulation ovarienne (OR=3,06 95% CI 1,59 5,86) (95).

Ainsi, la progestérone est le produit de choix dans cette indication. Administré par voie vaginale jusqu'au test de grossesse, elle possède la même efficacité que par voie intramusculaire quant aux taux de grossesse (96). La revue de la littérature de Daya et al (95) en 2004 ne privilégiait pas une voie d'administration (vaginale ou intramusculaire).

## G. Albumine

L'efficacité de l'albumine tiendrait à sa capacité de liaison et d'inactivation des substances vasoactives responsables de l'augmentation de la perméabilité vasculaire. D'autre part, ses propriétés osmotiques permettraient de restaurer un volume intravasculaire satisfaisant. L'administration de 50 g d'albumine ramènerait plus de 800 ml dans la circulation en l'espace de 15 minutes.

Une série d'études s'est donc attachée à montrer son efficacité dans la prévention du risque d'hyperstimulation. Ces études sont limitées par les critères utilisés pour définir les femmes à risque. La dose utilisée varie de 10 à 125g administrée en une à cinq fois à des délais variables de la ponction ovocytaire (de 1 jour avant à 5 jours après).

Il est donc difficile d'analyser les résultats. Certains auteurs pourraient utiliser des doses trop faibles pour obtenir un résultat.

Asch et al (97) sont les premiers à avoir suggéré son efficacité dans cette indication. De nombreuses études ont ensuite été publiées ramenant des résultats contradictoires (tableau N°7).

### 1) Résultats positifs

La métaanalyse réalisée en 2002 (98) montrait un réel bénéfice à la perfusion d'albumine, au moment de la ponction ovocytaire, dans la prévention des hyperstimulations sévères chez les femmes à risque. Cinq études randomisées étaient incluses, englobant 378 femmes. Cette étude retrouvait une réduction significative du risque d'hyperstimulation sévère (RR = 0.35 CI 0.14-0.87). Cependant, ces études, à l'exception de celle de Ben-Chetrit n'étaient pas réalisées en double aveugle, leur conférant certains biais.

### 2) Résultats négatifs

Depuis la métaanalyse de 2002, 2 études prospectives randomisées ont rapporté des résultats contradictoires. Bellver et al (99), lors d'une étude prospective randomisée réalisée en 2003 regroupant 976 femmes, comparaient 40g d'albumine après la ponction versus pas de traitement. Ils concluaient que la perfusion d'albumine n'était pas efficace dans la prévention des hyperstimulations modérées et sévères. Isikoglu et al en 2007 (100) arrivaient aux mêmes conclusions en utilisant 10g d'albumine chez 75 patientes.

Costabile et al (101) comparaient l'administration de 200 mg/j de progestérone par voie intramusculaire les 14 jours suivant la ponction à 20g d'albumine chez 96 patientes à risque. Ils concluaient que l'administration de progestérone était préférable en terme d'incidence d'HSO modérées aussi bien que de grossesse.

Il est également important de ne pas minimiser les possibles effets indésirables imputables à l'albumine. En effet, s'agissant d'un produit d'origine humaine, une transmission de virus ne peut être totalement exclue. De plus, généralement bien tolérée, des manifestations à type de nausées, vomissements, réactions fébriles ou allergies peuvent être rencontrées.

Par ailleurs, certains auteurs pensent qu'au-delà d'un certain délai, l'albumine quitterait l'espace vasculaire entraînant ainsi une nouvelle fuite liquidienne et aggraverait l'hyperstimulation.

	Nombre de patientes	Critères de patientes à risque	Méthode de prévention	HSO sévères	Issue grossesse
<i>Shoham et al.* 1994 (102)</i>	31 (16 A/15C)	E2 >1906	50g 2h avant ponction	0/16 vs 4S/15 <b>p&lt;0.05</b>	4/16 vs 2/15
<i>Shalev et al.* 1995 (103)</i>	40 (22A/18 C)	E2 > 2500	20g après la ponction	0/22 vs 4S/18 <b>p= 0.035</b>	6/22 vs 2/18
<i>Isik et al.* 1996 (104)</i>	55 (27 A/28 C)	E2 >3000	10 g 2h avant ponction	0/27 vs 1S+4M/28 <b>p&lt;0.05</b>	5/27 vs 5/28
<i>Costabile et al* 2000 (101)</i>	96 (42A/54Pg)	E2 > 2500 et >20F	20g après la ponction/ 200 mg/j Pg	4M/42 vs 0M/54 <b>p&lt;0.05</b>	52% vs 68%
<i>Gokmen et al.* 2001 (105)</i>	250 (82 A/83 C)	E2 >3000 ou > 20F	10g après la ponction	0/82 vs 4S/83 <b>p&lt;0.05</b>	11/82 vs 10/83
<i>BenChetrit et al.* 2001(106)</i>	87 (46 A/41 C)	E2 > 2500	50g 1h avant ponction	4S/46 vs 1S/41 <b>p &gt; 0.05</b>	14/46 vs 16/41
<i>Bellver et al. (2003) (60)</i>	976 (488A/488C)	> 20F le jour de la ponction	40g après la ponction	6.8% vs 4.7% <b>p&gt;0.05</b>	76% vs 84.5%
<i>Isikoglu et al. (2007) (100)</i>	75 (38 A/37 C)	E2 > 4000 et >20F >14mm	10g après la ponction	8S/38 vs 6S/37 <b>p&gt;0.05</b>	21/38 vs 23/37

\* = études incluses dans la métaanalyse de 2002

S = HSO sévère

A = albumine

M = HSO modérée

C = contrôle

F = follicules

E2 = Estradiol (pg/ml)

Pg = Progestérone

*Tableau N°7 : Etudes randomisées concernant l'utilisation d'albumine en prévention du risque d'HSO*

## H. Perfusion d'Hydroxy-Ethyl-Amidon (HEA)

Les solutions d'Hydroxy-Ethyl-Amidon semblent être une bonne alternative à l'albumine car elles possèdent les mêmes propriétés physiques tout en étant d'origine synthétique. Son poids moléculaire permettrait d'augmenter le volume vasculaire en restaurant la pression oncotique. Une étude prospective (107) a été réalisée chez 100 patientes à risque ( $[E2] > 3000$  pg/ml le jour du déclenchement et/ou plus de 20 ovocytes recueillis et/ou antécédent de SHO sévère). Les patientes recevaient 1000 ml d'HEA à 6% au moment de la ponction suivi de 500 ml 48h plus tard versus pas de traitement. Une diminution du risque d'hyperstimulation modérée était retrouvée (10 vs 32 ;  $p < 0,00001$ ) mais pas de différence significative concernant les hyperstimulations sévères (2 vs 7 ;  $p=0,08$ ).

Une autre étude (108) comparait 1000 ml HEA à 6% après le transfert embryonnaire versus placebo chez 101 femmes à risque ( $[E2] > 1500$  pg/ml et/ou plus de 10 ovocytes le jour de la ponction). Un cas d'hyperstimulation modérée était retrouvée dans le groupe testé contre un cas sévère et 6 modérées dans le groupe placebo ( $p=0.031$ ).

Enfin, une troisième étude randomisée, réalisée en 2001 chez 250 patientes (105) comparait l'efficacité de 500 ml d'HEA versus 10g d'albumine ou un placebo au moment de la ponction folliculaire. Aucun cas d'hyperstimulation sévère n'est rapporté dans les deux premiers groupes alors que 4 sont retrouvés dans le groupe placebo ( $p < 0.05$ ).

Ces trois études s'accordent quant au bénéfice de l'HEA dans la prévention de l'hyperstimulation ovarienne ; cependant de plus amples études s'avèrent nécessaires pour avancer des résultats définitifs.

## I. Congélation embryonnaire

En cas de risque d'hyperstimulation ovarienne, la congélation embryonnaire représente une alternative à l'arrêt de la stimulation.

L'objectif de cette méthode est d'éliminer le risque d'hyperstimulation tardive induite par la survenue d'une grossesse. Cependant les patientes sont toujours exposées à l'hCG exogène nécessaire au déclenchement de l'ovulation et ainsi au risque d'hyperstimulation précoce.

Salat-Baroux et al en 1990 (109) rapportaient leur expérience chez 33 patientes à risque d'hyperstimulation. Le taux de grossesse après transfert d'embryons congelés était alors de 27%. Une HSO sévère était observée. Par ailleurs, les biopsies endométriales réalisées en phase lutéale chez ces patientes présentant des concentrations très élevées d'estradiol retrouvaient un endomètre asynchrone suggérant des chances de grossesse réduites et renforçant l'intérêt de la cryoconservation.

Les résultats publiés dans la littérature sont contradictoires. Certains rapportaient une diminution de l'incidence des hyperstimulations sévères chez les femmes à risque sans influencer les taux de grossesse (110, 111). D'autres ont conclu que la congélation embryonnaire ne prévenait pas ce risque et diminuait les chances de grossesse en diminuant la qualité des embryons congelés (112).

Enfin, une autre équipe (113) concluait sur une série de 78 cas que la congélation embryonnaire chez les femmes à risque ( $[E2] > 3500$  pg/ml le jour du déclenchement) diminuait la durée et la sévérité des hyperstimulations ovariennes mais non son incidence.

Ces discordances peuvent être expliquées par la variabilité des techniques de cryoconservation, aux divers critères pris en compte quant aux définitions des femmes à risque et au manque d'études randomisées réalisées.

La métaanalyse réalisée en 2002 (114) incluait une seule étude prospective randomisée (115). Une congélation embryonnaire était réalisée chez 58 patientes quand les concentrations d'estradiol étaient supérieures à 1500 pg/ml ou quand plus de 15 ovocytes étaient ponctionnés. Ce groupe était comparé à 67 patientes ayant les mêmes critères et pour lesquelles un transfert d'embryon frais était réalisé. Aucun cas d'hyperstimulation n'était rapporté après congélation alors que 4 étaient observés dans le groupe contrôle (0 vs 6 %). Les taux d'implantation lors des transferts d'embryons congelés étaient légèrement inférieurs mais de manière non significative (15 vs 19%). Cette métaanalyse concluait alors que les données actuelles étaient insuffisantes pour utiliser cette technique en pratique courante.

L'étude réalisée par Endo et al (116) comparait 70 patientes chez lesquelles les agonistes de la GnRH étaient maintenus une semaine après le déclenchement à une congélation seule chez 68 patientes. Ils retrouvaient une diminution des taux de SHO sévères après maintien des agonistes (0 vs 10%).

## J. Autres techniques de prévention proposées

### 1) Ponction folliculaire précoce unilatérale

Il a été suggéré que l'aspiration du liquide folliculaire au moment de la ponction préviendrait le risque d'hyperstimulation. Elle entraînerait une hémorragie intrafolliculaire permettant de diminuer la production de substances ovariennes responsables de l'HSO (117). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par les études ultérieures (118).

Tomazevic et son équipe (119) proposaient d'effectuer une ponction folliculaire unilatérale 10 à 12h après le déclenchement. La suppression du contenu folliculaire pourrait interférer avec la maturation folliculaire et modifier ainsi les mécanismes intra-ovariens responsables de l'hyperstimulation.

Egbase et al (120) retrouvaient que cette technique réalisée 6 à 8h avant le déclenchement suivie d'une seconde ponction 36h après, ne prévenait pas complètement le risque d'hyperstimulation (25% vs 33% dans le groupe contrôle).

Plus tard, les mêmes auteurs (121) ont publié une étude randomisée comparant ponction précoce unilatérale réalisée 10-12h après le déclenchement et « coasting » chez des femmes à risque d'HSO. Les taux d'HSO étaient similaires dans les deux groupes.

### 2) Ponction folliculaire renouvelée

Une équipe israélienne (122) a étudié de manière rétrospective l'efficacité d'une deuxième ponction réalisée 48h après la première chez 15 patientes contre 30 ne bénéficiant pas de mesure préventive. Elle retrouvaient une diminution significative du taux d'HSO ( $p = 0,0004$ ). Cependant, la nécessité d'un second acte et les conséquences néfastes de la ponction du corps jaune pour la phase lutéale ne sont pas négligeables.

### 3) Administration de corticoïdes

L'efficacité des glucocorticoïdes chez les patientes à risque de SHO a été évaluée par une étude randomisée au cours de laquelle 17 patientes recevaient 100mg d'hydrocortisone intraveineuse après la ponction folliculaire puis 10 mg trois fois par jour pendant 5 jours. Le groupe témoin ne recevait pas de corticothérapie (123). La réponse ovarienne était la même dans les deux groupes. Les auteurs concluaient que l'hydrocortisone ne permettait pas de prévenir les hyperstimulations.

Une seconde étude, rétrospective réalisée par Lainas (124) a étudié l'efficacité de la méthylprednisolone dans cette indication. Les patientes recevaient 16 mg/jour à partir du 6<sup>ème</sup> jour de stimulation et jusqu'au test de grossesse ainsi qu'1g le jour de la ponction et du transfert. L'incidence de SHO était inférieure chez les patientes traitées (10% vs 43,9% avec  $p < 0,01$ ).

#### 4) Cautérisation d'un ovaire ou "drilling" ovarien.

Les femmes atteintes de SOPK présentant des concentrations élevées de LH ont des taux de fausses couches compris entre 32 et 40%. Des concentrations élevées de LH pourraient altérer la qualité ovocytaire aboutissant à davantage de fausses couches.

L'efficacité du drilling ovarien dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques a été décrite pour la première fois par Gjonnaess (125) en 1984. La plupart des investigateurs retrouvaient des ovulations spontanées dans plus de 50% des cas et un taux de grossesse de 50% parmi celles qui ovulaient après cette intervention. La physiopathologie serait une diminution des androgènes et des concentrations de LH.

Cette technique a été proposée de façon à réduire le risque de SHO chez les femmes hyperrépondeuses. Dans l'étude rétrospective réalisée par Tozer et son équipe en 2001 (126) chez 31 patientes, le drilling ovarien aurait tendance à réduire les hyperstimulations sévères (0 vs 4.2%) bien que la différence ne soit pas significative. Ceci a également été observé par Rimington en 1997 dans une étude prospective randomisée (127).

La métaanalyse de 2007 (128) ne mettait cependant pas en évidence de différence quant aux taux de grossesse (OR=1.08 ; CI :0.69-1.71) ou de fausses couches (OR=0.81 ; CI :0.36-1.86) chez des femmes présentant un SOPK résistant au citrate de clomifène.

S'il est vrai que cette technique pourrait prévenir un SHO, elle présente cependant un risque théorique d'altération de la fonction ovarienne. La formation d'adhérences post-opératoire rapportées dans 16 à 100% des cas dans la littérature pourrait donner lieu à des infertilités mécaniques. De plus, aux risques chirurgicaux, s'ajoute un coût supplémentaire à la prise en charge déjà onéreuse. Ainsi cette technique ne peut être utilisée en pratique courante.

### 5) La maturation in vitro

Il s'agit d'une technique émergente d'assistance médicale à la procréation qui permet d'utiliser des ovocytes immatures en vue d'une FIV. Cette technique ne requiert pas de stimulation ovarienne et peut donc être proposée aux patientes à risque élevé d'hyperstimulation ovarienne.

La première grossesse mondiale a été rapportée par Cha et al (129) en 1991. Plus d'une centaine de naissances sont maintenant rapportées dans la littérature (130).

## E. Coasting

Il s'agit de la technique la plus utilisée actuellement pour diminuer le risque d'hyperstimulation ovarienne.

### 1) Définition

La suspension de l'administration de gonadotrophines ou « coasting » est une stratégie de prévention du risque d'hyperstimulation ovarienne. Cette technique consiste à interrompre l'administration des gonadotrophines en cours de stimulation tout en poursuivant le blocage par les agonistes ou les antagonistes de la GnRH. Elle est initiée en cas de risque d'hyperstimulation et poursuivie jusqu'à ce que les concentrations d'estradiol aient atteint un seuil acceptable pour déclencher l'ovulation (annexe 1).

Initialement décrite par Rabinovici et al (131) , elle est appliquée pour la première fois par Sher et al (132) en 1993.

Parmi les techniques de prévention actuellement proposées, le coasting est la plus utilisée (60%) suivie par l'administration d'albumine ou d'hydroxyéthylamidon (36%) et par la congélation embryonnaire (33%) (133). Outre l'avantage de pouvoir poursuivre la stimulation, cette technique permet le transfert d'embryon frais et ne nécessite pas d'investigations ou de traitement supplémentaires.

Les études réalisées sur le coasting rapportent une utilisation variable de cette technique. Différentes valeurs sont prises en compte concernant les concentrations d'estradiol ou la taille folliculaire lors de l'initiation du coasting ou du déclenchement de l'ovulation. L'efficacité variable de cette méthode de prévention est probablement en rapport avec ces différents critères d'utilisation.

Ainsi, bien que de nombreuses études soutiennent son application, aucun protocole optimal n'a été défini. La revue de Levinsohn- Tahor et al en 2003 (134) a essayé d'établir le meilleur protocole en analysant les diverses publications concernant le coasting.

## 2) Physiopathologie

Bien que des concentrations élevées d'estradiol soient associées à un risque important d'HSO, elles ne semblent pas être directement en cause dans son développement. Ainsi la réduction des concentrations d'estradiol lors du coasting ne permet pas à elle seule d'expliquer son efficacité (135).

La FSH n'a pas pour seul rôle de stimuler la stéroïdogénèse folliculaire. Elle inhibe aussi l'apoptose des cellules de la granulosa et entraîne la formation des récepteurs à la LH.

Les follicules auraient une sensibilité variable aux concentrations de FSH en fonction de leur taille. Ainsi les petits follicules auraient besoin de concentrations plus élevées de gonadotrophines pour maintenir leur croissance.

Lors du coasting, les follicules ayant atteint une certaine taille pourraient ainsi poursuivre leur croissance alors que les petits follicules (< 14 mm) évolueraient vers l'atrésie (64). Ces petits follicules étant principalement responsables des concentrations d'estradiol et de la libération des substances vasoactives (21), il s'ensuivrait une diminution des concentrations d'estradiol et des médiateurs chimiques ou de leurs précurseurs intervenants dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Plus la durée du coasting serait importante, plus les follicules de taille intermédiaire puis matures évolueraient ensuite vers l'atrésie.

Le VEGF semble être le médiateur principal impliqué dans l'augmentation de la perméabilité capillaire et sa sécrétion par les cellules de la granulosa lutéinisées a bien été démontrée (10).

Tozer et son équipe (136) retrouvaient des concentrations de VEGF moins élevées dans le liquide folliculaire des patientes « coastées ». Par ailleurs, Garcia Velasco et al (137) constataient un nombre de cellules de la granulosa en apoptose supérieur chez les patientes « coastées » notamment dans les petits follicules. Le coasting réduirait ainsi l'expression du gène du VEGF et la sécrétion protéique en induisant l'apoptose des cellules de la granulosa principalement au niveau des petits et des moyens follicules.

D'autre part, la diminution des récepteurs à la LH lors du coasting aboutirait à une diminution de la capacité des cellules à se lutéiniser et par la suite à libérer des substances vasoactives, notamment le VEGF.

### III. MATERIEL ET METHODES

## A. PATIENTES

Cette étude rétrospective menée dans le service de Biologie et Médecine de la Reproduction du CHU de Nantes entre le 01 janvier 2005 et 30 avril 2007 inclue 45 patientes à risque d'hyperstimulation ovarienne pour lesquelles un coasting a été réalisé.

Les protocoles de stimulation de l'ovulation étaient des protocoles agonistes ou des protocoles antagonistes. Afin d'homogénéiser notre cohorte, nous ne prendrons en considération dans notre étude que les protocoles agonistes, soit 39 dossiers. Parmi ces 39 dossiers, 29 ont abouti à un déclenchement de l'ovulation puis à la ponction alors que 10 cycles ont été interrompus en cours de stimulation.

Les patientes à risque d'HSO sont définies en cours de stimulation par des concentrations d'estradiol élevés accompagnés de nombreux follicules à l'échographie.

## B. PROTOCOLE

### 1) La désensibilisation hypophysaire

Dans les protocoles agonistes, la première injection de triptoréline (DECAPEPTYL® 3 mg) était faite le deuxième jour des règles en injection sous cutanée. Après deux à trois semaines, la désensibilisation hypophysaire est confirmée par une absence de kyste à l'échographie pelvienne et un estradiol sanguin <30 pg/ml permettant de débiter la stimulation ovarienne par gonadotrophines.

### 2) La stimulation ovarienne

Les produits classiquement prescrits dans le service sont de la FSH recombinante (GONAL F® et le PUREGON®)

La dose de gonadotrophines initiale dépendait de l'âge de la patiente, du BMI, de son bilan hormonal, de ses antécédents (syndrome des ovaires polykystiques), et de ses réponses antérieures aux stimulations.

### 3) Monitoring de l'ovulation

La réponse ovarienne était monitorée biologiquement par des dosages d'estradiol, LH et progestérone et échographiquement par le suivi du développement folliculaire.

### 4) Le coasting

Le premier jour du coasting correspondait au premier jour de l'interruption des gonadotrophines alors que l'analogue de la GnRH était maintenu. Les patientes bénéficiaient toutes d'une échographie le jour de l'initiation du coasting. L'examen était réalisé avec un appareil d'échographie Sonosite Titan à l'aide d'une sonde endovaginale 8,5MHz.

Il pouvait être poursuivi plusieurs jours. Les patientes étaient considérées à risque quand l'estradiol était élevé en présence de nombreux follicules et en l'absence des critères de déclenchement. Si les critères de déclenchement n'étaient pas atteints après le coasting, la stimulation par gonadotrophines pouvait être reprise pendant quelques jours avant le déclenchement.

### 5) Déclenchement de l'ovulation

Il était assuré par 250 µg d'hCG recombinante (OVITRELLE®) administré par voie sous cutanée. Les critères de déclenchement étaient la présence de trois follicules de plus de 17 mm sur un total d'environ 10 follicules matures avec une concentration d'estradiol d'environ 300 pg/ml par follicules matures.

### 6) Arrêt

Les motifs d'arrêt de stimulation pouvaient être :

- Une chute importante des concentrations d'estradiol
- Une hyperstimulation biologique
- Une discordance entre le dosage d'estradiol et l'échographie.

### 7) La ponction folliculaire

Elle était réalisée 36 heures après l'injection d'hCG sous anesthésie locale ou générale. Le compte des ovocytes était réalisé en temps réel au laboratoire. La phase lutéale était soutenue ensuite par de la progestérone naturelle (UTROGESTAN® 200mg 1cp matin et soir par voie vaginale).

### 8) Le transfert embryonnaire

Il était réalisé au 3<sup>ème</sup> ou au 5<sup>ème</sup> jour de développement embryonnaire (stade blastocyste)

Le nombre d'embryons transférés dépendait du stade du développement embryonnaire. Un seul blastocyste était généralement transféré à J5-J6 alors qu'à J3 deux embryons pouvaient être replacés.

Les scores embryonnaires étaient établis à J3. Les critères de « TOP embryo » du service sont des embryons à J3 notés 6(1,1) ou 8(1,1). Le premier chiffre correspond au nombre de blastomères. La régularité de ces cellules correspond au premier chiffre entre parenthèse (1 = oui, 2 = non) et la présence de fragments par le deuxième (1 < 25%, 2 > 25%).

### 9) La congélation embryonnaire

Elle pouvait être réalisée à J3 ou au stade blastocyste en fonction des critères morphologiques et cinétiques et après consentement du couple.

### 10) Suivi des patientes.

Le premier test de grossesse (dosage plasmatique quantitatif de  $\beta$ hCG) était réalisé 11 jours après le transfert et renouvelé tous les 48h en cas de positivité. La première échographie était réalisée dans notre service 6 à 7 semaines après la ponction ovocytaire.

Une grossesse clinique était définie par la détection échographique d'un embryon avec une activité cardiaque.

### 11) Classification du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne était classée en trois grades (légère, modérée et sévère) selon la classification de Golan et al (24).

## C. ANALYSE STATISTIQUE

Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel Medcalc. Les comparaisons de moyennes ont été faites par le test de Student. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par le test du chi 2 ou le test exact de Fisher. Le seuil de significativité retenu était  $p < 0.05$ .

## IV. RESULTATS

## A. Caractéristiques de la population

### 1) Caractéristiques cliniques et biologiques

L'âge moyen des patientes était de  $31 \pm 2.8$  ans pour les femmes et  $34 \pm 4.8$  ans pour leur conjoint.

L'indice de masse corporelle (BMI = poids / taille<sup>2</sup>) était de  $24 \pm 4$ .

L'infertilité était primaire dans 71,8% des cas, secondaire dans 23% et primosecondaire dans 5,2% des cas. La durée d'infertilité moyenne était de  $3 \pm 1.5$  ans.

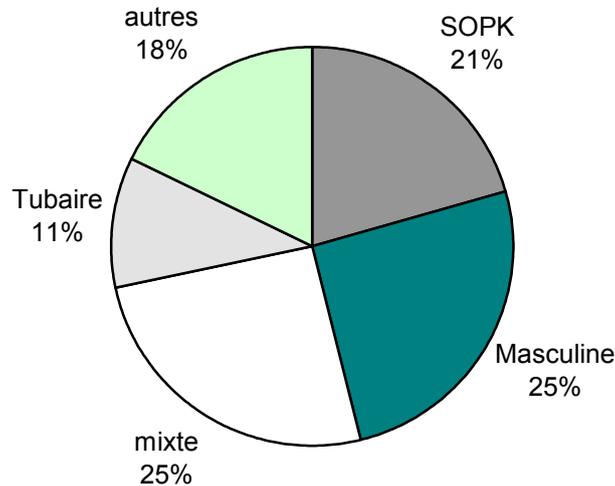
Le bilan hormonal de base réalisé au 3<sup>ème</sup> jour retrouvait les valeurs suivantes :

<b>Estradiol (pg/ml)</b>	$41 \pm 10,2$
<b>Testostérone (ng/ml)</b>	$0,52 \pm 0,2$
<b>FSH (UI/ml)</b>	$6,1 \pm 1,2$
<b>LH (UI/ml)</b>	$7,5 \pm 3$

Tableau N°8 : Bilan hormonal de base réalisé au 3<sup>ème</sup> jour du cycle

## 2) Indications de prise en charge

Les indications de prise en charge se répartissaient comme suit :



*Figure N°1 : Indications de prise en charge.*

Les indications mixtes regroupaient un SOPK associé à une anomalie spermatique.

Les autres correspondaient aux infertilités inexplicées (n=3), aux patientes atteintes d'endométriose (n=1) ou aux dysovulations (n=2).

Dans notre étude, 46.2% des patientes étaient porteuses d'un SOPK. Ce syndrome était défini selon les critères de Rotterdam par la présence d'au moins 2 critères sur 3 parmi les suivants:

- Hyperandrogénie clinique (acné, obésité, hirsutisme, acanthosis nigricans) ou biologique (testostérone de base élevée, baisse de la TeBG, hyperinsulinisme, rapport LH/FSH élevé)
- Présence de plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur chaque ovaire ou volume ovarien supérieur à 10 cm<sup>3</sup> à l'échographie.
- Aménorrhée ou spanioménorrhée

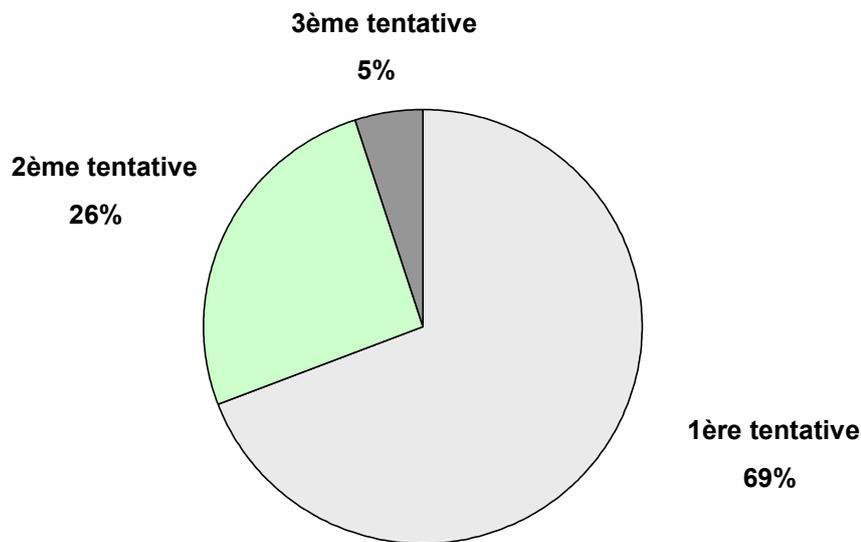
Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur les issues de tentative que les patientes soient porteuses ou non d'un SOPK.

### 3) Type de prise en charge

La FIV classique était réalisée dans 43.6% et l'ICSI dans 56.4%. Ces pourcentages sont comparables à ceux du centre pour la période étudiée (39% de FIV, 61% d'ICSI).

### 4) Rang de tentative

La répartition des patientes « coastées » de notre série en fonction de leur rang de tentative est représentée par la figure N°2.



*Figure N°2 : Rang de tentative chez les patientes «coastées».*

## B. La stimulation

La dose initiale de gonadotrophines prescrite était de  $184 \pm 31$  UI/J.

La quantité moyenne de gonadotrophines par cycle était de  $1392 \pm 328$  UI.

Dans 97.5% des cas, une diminution des doses de gonadotrophines était réalisée avant le coasting. En moyenne, cette diminution était de 39,6% sur 4 jours. On ne retrouvait pas de corrélation entre la diminution des doses de gonadotrophines avant le coasting et la poursuite ou l'arrêt de la tentative. Une comparaison des résultats a été réalisée en fonction du taux de diminution des doses de gonadotrophines avant le coasting (<45% ou >45%). En cas de diminution des doses de plus de 45% avant le coasting (n=13), les concentrations d'estradiol

étaient moins élevées lors de l'initiation du coasting ( $5305 \pm 1075$  pg/ml vs  $6174 \pm 1394$  pg/ml ;  $p=0,058$ ). Les taux de grossesse étaient également meilleurs (70% de grossesses biologiques contre 17% en cas de diminution des doses de moins de 45%;  $p=0,039$ ). Enfin, les taux d'HSO sévères étaient diminués mais de manière non significative (0,8% vs 17% ;  $p=0,34$ ).

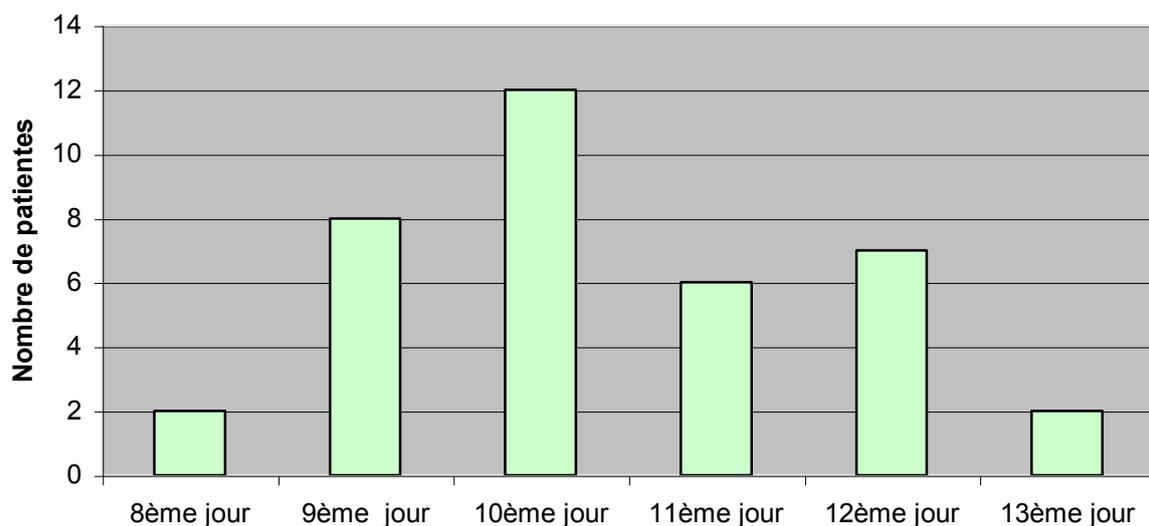
La durée moyenne de la stimulation était de  $10.2 \pm 1.1$  jours. Elle était significativement plus courte en l'absence de reprise de la stimulation après le coasting ( $11,2 \pm 1,15$  jours vs  $12,4 \pm 1,04$  jours ;  $p=0,03$ ).

## C. Le coasting

### 1) Jour d'initiation du coasting

Le premier jour de coasting correspondait en moyenne au 10<sup>ème</sup> jour de la stimulation (les limites allaient du 8<sup>ème</sup> jour au 13<sup>ème</sup> jour de la stimulation).

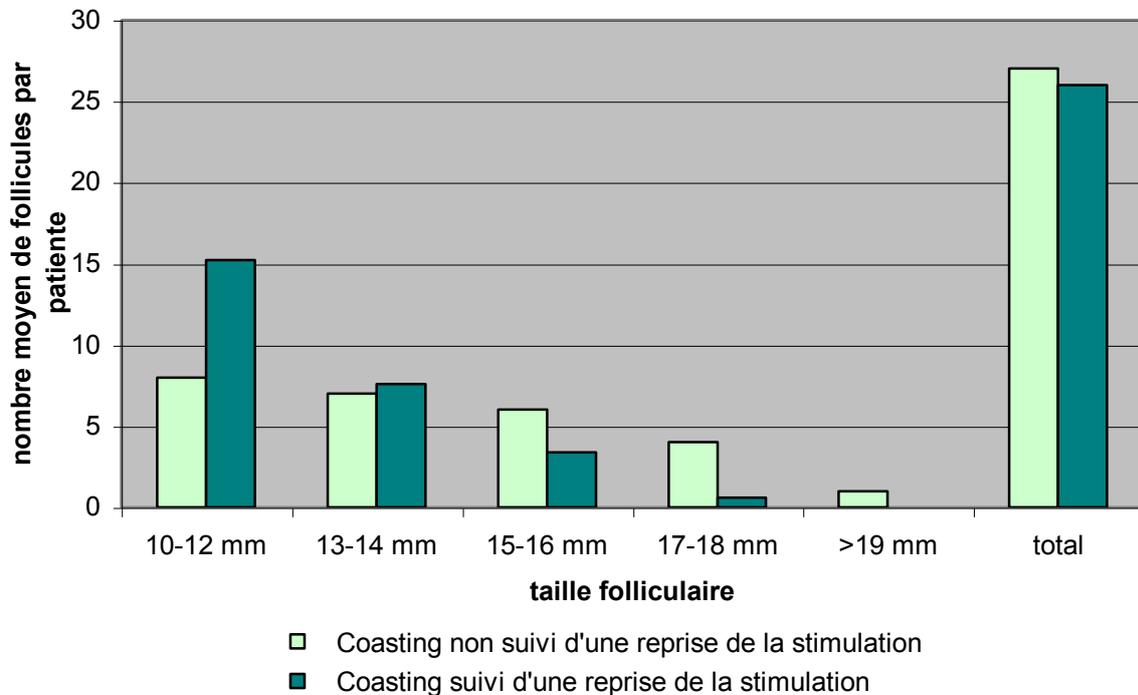
Les résultats des tentatives ou les taux d'HSO n'étaient pas modifiés en fonction du premier jour du coasting.



*Figure N°3 : Jour d'initiation du coasting*

## 2) Taille des follicules à l'initiation du coasting

La répartition des follicules le premier jour du coasting est représentée par la figure N°4:



*Figure N°4 : Répartition des tailles folliculaires en fonction du stade d'initiation du coasting*

Un coasting précoce était ainsi réalisé dans 12.8% des cas. Une reprise de la stimulation était alors nécessaire après le coasting (n=5). 85% des follicules avaient moins de 15 mm lors de l'initiation du coasting et la reprise de la stimulation permettait la poursuite de leur croissance jusqu'aux critères de déclenchement.

Dans la plupart des cas, le coasting était initié alors que la plupart des follicules avaient atteints leur maturité (11 follicules de plus de 15mm en moyenne) et une reprise de la stimulation n'était pas nécessaire.

### 3) Concentrations d'estradiol à l'initiation du coasting

Le coasting était débuté sur des [E2] moyennes de  $5922 \pm 1394$  pg/ml en présence d'environ 27 follicules de plus de 10 mm à l'échographie.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les issues de tentative que le coasting soit initié pour des concentrations supérieures ou inférieures à 4000 pg/ml (tableau N°7).

	<b>[E2] JO &lt; 4000 pg/ml n = 5 patientes</b>	<b>[E2] JO &gt; 4000 pg/ml n = 34 patientes</b>	
<b>[E2] JD</b>	<b>3869 ± 353</b>	<b>5150 ± 1279</b>	<b>P = 0,034</b>
<b>Durée (jours)</b>	1.4 ± 0.44	1.2 ± 0.41	NS
<b>Nombre de F &gt; 15 mm</b>	<b>5,6 ± 5,6</b>	<b>11,7 ± 4,06</b>	<b>P = 0,0049</b>
<b>Arrêt tentative</b>	0	29%	NS
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	13,2 ± 4,08	12.4 ± 7,26	NS
<b>Nombre d'embryons</b>	7,4 ± 6,4	5.9 ± 6,7	NS
<b>Nombre d'embryons congelés</b>	1,6 ± 1,67	0.72 ± 1,3	NS
<b>TOP embryon J3</b>	3,2 ± 2	2,2 ± 2,2	NS
<b>Reprise de la stimulation</b>	40%	8,8%	NS
<b>Taux d'HSO sévères</b>	<b>0</b>	<b>11.7%</b>	NS
<b>Taux de grossesse clinique</b>	25%	45%	NS

[E2] JO = Concentration d'estradiol le jour de l'initiation du coasting.

[E2] JD = Concentration d'estradiol le jour du déclenchement.

F = Nombre de follicules.

NS = différence non significative.

*Tableau N°9: Résultats des tentatives selon différentes concentrations d'estradiol à l'initiation du coasting*

#### 4) Reprise de la stimulation

En cas de coasting précoce, le nombre d'ovocytes recueillis, d'embryons totaux ou d'embryons congelés était significativement plus élevé.

	reprise de la stimulation (n = 5 patientes)	Absence de reprise de la stimulation (n = 34 patientes)	
<b>Durée de la stimulation (jours)</b>	<b>12.4 ± 1.04</b>	<b>11 ± 1.15</b>	<b>P &lt; 0.033</b>
<b>1<sup>er</sup> jour de coasting (jour)</b>	9.8 ± 1.4	10 ± 1.08	NS
<b>[E2] JO (pg/ml)</b>	4987 ± 1224	6059 ± 1397	NS
<b>[E2] JD (pg/ml)</b>	4613 ± 1225	4980 ± 985	NS
<b>Nombre F &gt; 15 mm</b>	5 ± 4	11 ± 3.7	<b>P = 0.0018</b>
<b>F &lt; 15 mm (%)</b>	85%	58%	NS
<b>Arrêt tentative</b>	20%	26%	NS
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	<b>20 ± 8.4</b>	<b>11 ± 4.4</b>	<b>P = 0.0006</b>
<b>Nombre d'embryons</b>	<b>12.7 ± 9.75</b>	<b>5.4 ± 3.15</b>	<b>P = 0.013</b>
<b>Nombre d'embryons congelés</b>	<b>2.25 ± 2.25</b>	<b>0.68 ± 0.81</b>	<b>P = 0.0039</b>
<b>TOP embryon J3</b>	3 ± 2.2	2 ± 1.5	NS
<b>Taux d'HSO sévères</b>	0%	11.7%	NS
<b>Taux d'implantation</b>	12.5%	20%	NS
<b>Taux de grossesse/ponction</b>	<b>25%</b>	<b>36%</b>	NS
<b>Taux de grossesse clinique / transfert</b>	<b>25%</b>	<b>45%</b>	NS

F = Nombre de follicules.

C = Coasting

*Tableau N°10: Caractéristiques et résultats des cycle en fonction du type de coasting.*

### 5) Durée du coasting

La durée moyenne de coasting était de  $1,23 \pm 0,35$  jours (1 jour dans 77% des cas, 2 jours dans 23% des cas). Les résultats sur les issues de FIV, analysés en fonction de la durée du coasting sont les suivants:

<b>DUREE DU COASTING</b>	<b>1 JOUR (n = 23 ; 77%)</b>	<b>2 JOURS (n = 6 ; 23%)</b>	
<b>Dose début de gonadotrophines</b>	180 ± 38.7	201 ± 15.8	NS
<b>Jour de l'initiation</b>	10.4 ± 1.33	9.6 ± 1.2	NS
<b>[E2] J0 (pg/ml)</b>	<b>5863 ± 1919</b>	<b>6115 ± 1646</b>	NS
<b>[E2] JD (pg/ml)</b>	4847 ± 1323	5244 ± 946	NS
<b>Taux diminution doses avant coasting</b>	38 %	44 %	NS
<b>Taux d'arrêt de stimulation</b>	<b>23 %</b>	<b>33.3 %</b>	<b>NS</b>
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	12,6 ± 7.15	12.5 ± 4.5	NS
<b>Nombre de follicules F &gt;10mm J0</b>	27 ± 7.7	26 ± 6.6	NS
<b>Nombre de follicules F &gt;10mm JD</b>	26.4 ± 7	24.5 ± 4	NS
<b>Nombre d'embryons</b>	7 ± 7	3 ± 1.3	NS
<b>« TOP embryo » J3</b>	2.5 ± 2.2	1.8 ± 1.5	NS
<b>Taux de grossesses / transfert</b>	31.6 %	40 %	NS
<b>Taux d'implantation</b>	15.6 %	30 %	NS
<b>Taux d'HSO sévère</b>	<b>13.3 %</b>	<b>0 %</b>	NS

[E2] J0 = Concentration sérique d'estradiol le 1<sup>er</sup> jour du coasting

[E2] JD = Concentration sérique d'estradiol le jour du déclenchement

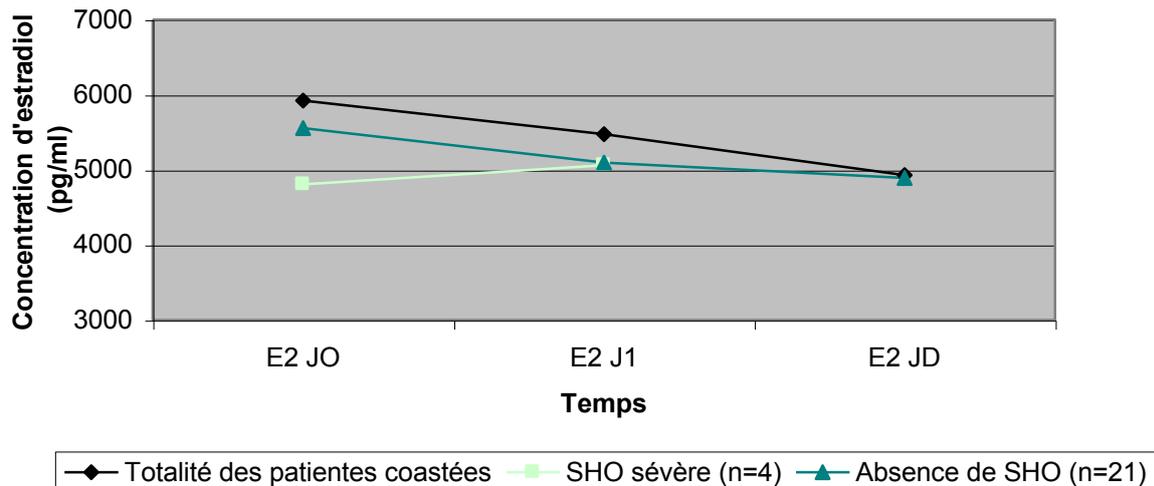
*Tableau N°11 : Résultats selon la durée du coasting*

L'arrêt ou le déclenchement du cycle n'était pas lié à la durée du coasting.

Les concentrations d'estradiol le jour du déclenchement étaient comparables dans les deux groupes (1 ou 2 jours).

#### 6) Evolution des concentrations d'estradiol

L'évolution des concentrations d'estradiol chez les patientes «coastées» était la suivante :



E2 JO = Concentration d'estradiol le jour de l'initiation du coasting

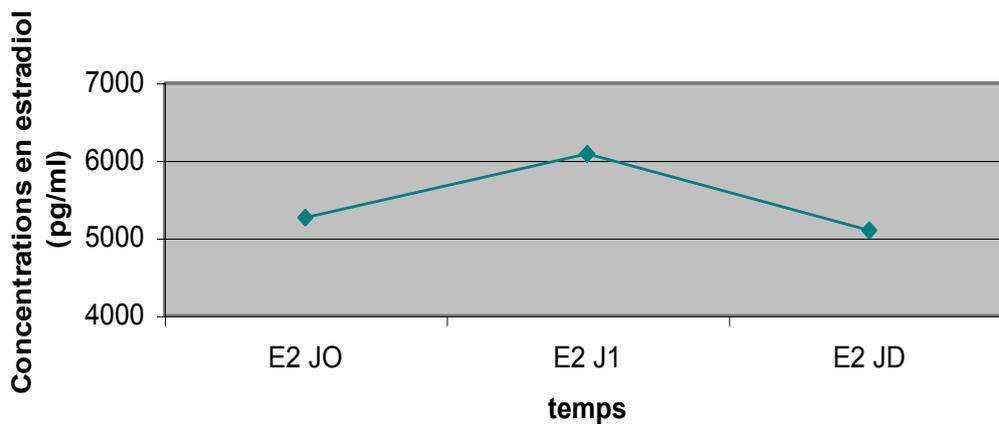
E2 J1 = Concentration d'estradiol le jour suivant

E2 JD = Concentration d'estradiol le jour du déclenchement.

*Figure N°5 : Evolution des concentrations d'estradiol au cours du coasting.*

En moyenne, les [E2] diminuaient de 7,5% le lendemain du coasting et de 16,7% entre le jour de l'initiation du coasting et le jour du déclenchement. Dans seulement 50% des cas, les concentrations d'estradiol avaient diminué entre l'initiation du coasting et le jour du déclenchement ou de l'arrêt de la tentative. Une diminution des concentrations d'estradiol était cependant constatée dès le lendemain du coasting dans 44% des cas.

Chez les patientes «coastées» pendant 2 jours, l'estradiol poursuivait son ascension le lendemain du coasting avant de diminuer.



E2 JO = Concentration d'estradiol le jour de l'initiation du coasting

E2 J1 = Concentration d'estradiol le premier jour

E2 JD = Concentration d'estradiol le jour du déclenchement (deuxième jour).

*Figure N° 7 : Evolution des concentrations d'estradiol chez les patientes « coastées » pendant 2 jours (n=6).*

### 7) Concentrations d'estradiol le jour du déclenchement

La concentration moyenne d'estradiol le jour du déclenchement était de  $4929 \pm 1041$  pg/ml. Dans 45% des cas, l'estradiol était plus élevé le jour du déclenchement que le jour de l'initiation du coasting. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les taux de décroissance de l'estradiol (<25%, 25-50% et >50%) et les issues de tentative.

Lors d'une reprise de la stimulation, les concentrations en estradiol passaient de  $4987 \pm 1225$  à  $4613 \pm 1225$  pg/ml (diminution moyenne de 17.8%).

Les résultats des tentatives selon différentes concentrations d'estradiol le jour du déclenchement sont rapportés dans le tableau N°12.

	<b>[E2] JD &lt; 4500 pg/ml (n = 12 patientes)</b>	<b>[E2] JD &gt; 4500 pg/ml (n = 16 patientes)</b>	
<b>[E2] J0</b>	5095 ± 1189	6173 ± 1529	NS
<b>Durée (jours)</b>	1.17 ± 0.3	1.25 ± 0.37	NS
<b>Nombre de F &gt; 10 mm</b>	25 ± 5.5	26.7 ± 5.6	NS
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	12.2 ± 4.14	12.8 ± 8.1	NS
<b>Nombre d'embryons</b>	5 ± 3	7 ± 7.9	NS
<b>Nombre d'embryons congelés</b>	0.8 ± 0.9	0.9 ± 1.57	NS
<b>TOP embryon J3</b>	2.25 ± 1.3	2.3 ± 2.47	NS
<b>Reprise de la stimulation</b>	25%	6.25%	NS
<b>Taux d'HSO sévères</b>	<b>8.3 %</b>	<b>18.75%</b>	NS
<b>Taux de grossesse clinique</b>	25%	31.25%	NS

[E2] JO = Concentration d'estradiol le jour de l'initiation du coasting

[E2] JD = Concentration d'estradiol le jour du déclenchement.

*Tableau N°12 : Résultats des tentatives selon différentes concentrations d'estradiol lors du déclenchement.*

### 8) Déclenchement de l'ovulation ou arrêt de cycle

Après la période de coasting, 74,4% des patientes (n=29) étaient déclenchées par l'injection d'hCG. Cependant, dans 25,6% des cas (n=10), la stimulation était arrêtée avant le déclenchement.

Les indications d'annulation de cycle étaient les suivantes:

<b>Etiologies</b>	<b>Annulation de cycle (10 patientes)</b>
Chute d'estradiol de plus de 60%	3
Hyperstimulation biologique : [E2] > 6500 pg/ml	7

*Tableau N°13: Etiologies des annulations de cycle.*

La comparaison des patientes dont le cycle a été déclenché ou arrêté ne met pas en évidence de différence significative concernant leur âge, leur bilan hormonal de base ou leur cause d'infécondité. Les concentrations d'estradiol à l'arrêt étaient significativement plus élevées comparées à celles du jour du déclenchement ( $6571 \pm 2845$  pg/ml vs  $4929 \pm 1041$  pg/ml ;  $p=0,034$ ).

Les arrêts de stimulation n'étaient pas corrélés à la réalisation d'un coasting précoce.

## D. Résultats des tentatives

### 1) Nombre d'ovocytes recueillis par ponction folliculaire.

Le nombre moyen d'ovocytes recueillis matures était de  $12.9 \pm 5$ . Il était significativement plus important en cas de reprise de la stimulation ( $20 \pm 8,4$  vs  $11 \pm 4,4$  ;  $p < 0.05$ ). En moyenne, dans le centre, le nombre d'ovocytes recueillis matures était de 11.2 sur la période étudiée.

### 2) Nombre d'embryons obtenus

En moyenne,  $6,4 \pm 4,4$  embryons étaient obtenus dont  $2.4 \pm 1.8$  « TOP embryo » à J3 soit 37.5% d'embryon top. Ce nombre était également supérieur après reprise de la stimulation ( $12,7 \pm 9,75$  vs  $5,4 \pm 3,15$  ;  $p = 0,013$ ). 3 échecs de fécondation étaient observés chez 2

patientes en ICSI suite à une mauvaise qualité ovocytaire (mauvaise résistance des ovocytes à la hyaluronidase avant injection en ICSI).

### 3) Nombre d'embryons transférés

Le taux de transfert par ponction était de 82,7%. Un transfert de blastocyste était réalisé dans 28% des cas. En moyenne,  $1,4 \pm 0,7$  embryons étaient transférés. Seule une patiente n'a pas bénéficié de transfert embryonnaire devant l'apparition d'une HSO précoce.

### 4) Nombre d'embryons congelés

Un tiers des patientes a pu bénéficier d'une congélation d'embryon avec en moyenne  $0,96 \pm 1,07$  embryons congelés. Dans 54% des cas, il s'agissait de blastocyste. Lorsque la stimulation était reprise, le nombre d'embryons congelés était significativement plus élevé que quand le déclenchement était réalisé juste après le coasting. ( $2,25 \pm 2,25$  vs  $0,68 \pm 0,81$  ;  $p= 0,0039$ ).

Nous avons obtenu une grossesse après transfert d'embryon congelé.

### 5) Taux de fécondation

Le taux de fécondation est le rapport entre le nombre d'embryons obtenus et le nombre d'ovocytes recueillis en FIV ou micro-injectés en ICSI. Il est en moyenne de 56,5% (65,2% en FIV et 48,5% en ICSI) dans notre population.

### 6) Taux d'implantation

Il s'agit du rapport entre le nombre de sacs gestationnels visualisés lors de l'échographie précoce et le nombre d'embryons transférés. Il est de 19% dans notre population.

### 7) Taux de grossesse

Le taux de grossesse par cycle lors d'un coasting était de 20,5%. Il s'élevait à 27,6 % par ponction. On obtenait un taux de grossesse par transfert d'embryons de 33,3%. Une grossesse gémellaire était observée. Dans le groupe des grossesses, 87,5% provenait d'une première tentative, 75% d'une infécondité primaire et 62,5% d'une ICSI. Les concentrations d'estradiol le premier jour du coasting étaient inférieures dans les cycles aboutissant à une grossesse mais

de manière non significative ( $5158 \pm 990$  vs  $6119 \pm 1424$  pg/ml ;  $p = 0.08$ ). Les taux de grossesse étaient également comparables après 1 ou 2 jours de coasting.

Durant la période étudiée, les taux de grossesse en FIV et en ICSI étaient respectivement de:

	Taux de grossesse par ponction		Taux de grossesse par transfert	
	Etude	Centre	Etude	Centre
<b>FIV</b>	<b>20 %</b>	33.5 %	<b>21.4 %</b>	39 %
<b>ICSI</b>	<b>35.7 %</b>	28.7 %	<b>50 %</b>	33.2 %

*Tableau N°14 : Répartition des taux de grossesse en FIV et en ICSI dans le centre sur les années 2005 et 2006.*

#### 8) Taux de fausses couches (FC)

Le taux de FC précoces était de 5.2%. Il était de 3.5% dans notre centre durant la période étudiée.

#### 9) Taux d'hyperstimulation

L'incidence d'HSO sévères était élevée dans notre étude. 4 patientes «coastées» ont présenté une HSO sévère (10,25%). Si l'on considère uniquement le coasting comme méthode de prévention et que l'on élimine les cycles interrompus après coasting, on retrouvait 13,8% d'HSO sévères, aucune HSO modérée et 13,8% d'HSO légères.

Il s'agissait essentiellement d'HSO tardives survenant plus fréquemment en cas de grossesse (37,5% vs 3,2% ;  $p= 0,0279$ ). Une HSO sévère s'est développée sur une grossesse gemellaire.

<b>Dose de gonadotrophines en début de stimulation (UI/ jour)</b>	185 ± 31
<b>Jour de l'initiation du coasting</b>	10.2 ± 1.1
<b>Concentration d'estradiol J0 (pg/ml)</b>	5922 ± 1395
<b>Concentration d'estradiol JD (pg/ml)</b>	4929 ± 1041
<b>Durée du coasting (jours)</b>	1.23 ± 0.35
<b>Taux d'arrêt de stimulation</b>	25.6 %
<b>Nombre de follicules &gt;10mm J0</b>	26.7 ± 5.6
<b>Nombre de follicules &gt;10mm JD</b>	25.8 ± 4.9
<b>Nombre d'ovocytes recueillis</b>	12.9 ± 5
<b>Nombre d'embryons</b>	6.7 ± 4.9
<b>Taux de fécondation</b>	56.5 %
<b>« TOP embryo » J3</b>	37.5 %
<b>Nombre d'embryons transférés</b>	1.4 ± 0.7
<b>Nombre d'embryons congelés</b>	0.96 ± 1.07
<b>Taux d'implantation</b>	18.75 %
<b>Taux d'HSO sévères</b>	10.25 %
<b>Taux de grossesse biologique</b>	25.6 %
<b>Taux de grossesse / transfert</b>	33.3 %
<b>Taux de grossesse / ponction</b>	27.6 %
<b>Taux de grossesse / cycle</b>	20.5 %

J0 = 1<sup>er</sup> jour du coasting

JD = Jour du déclenchement

*Tableau N°15: Récapitulatif des résultats du coasting dans notre centre.*

## V. DISCUSSION

## A. Caractéristiques de la population

Notre étude confirme les données de la littérature quant aux caractéristiques de la population à risque d'HSO.

Il s'agit de patientes jeunes, de poids normal, souvent atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques comme en témoignent les valeurs moyennes de LH un peu élevées.

La réponse est explosive malgré les doses de gonadotrophines prescrites en début de stimulation, inférieures à celles classiquement administrées (185 UI/J vs 225 UI/J). Il s'agit dans 69% des cas d'une première tentative.

## B. Type de protocole

Le coasting a d'abord été décrit au cours de stimulation ovarienne simple (64, 138). Cependant, pourvoyeur d'un nombre non négligeable de grossesses multiples dans ce contexte, le coasting est principalement réalisé en FIV.

Classiquement, le coasting est utilisé lors de protocoles agonistes. On assiste ainsi à une chute importante des concentrations d'estradiol car il ne persiste qu'une très faible concentration endogène de FSH. Le choix d'un protocole long est préféré aux protocoles antagonistes chez les « hyperrépondeuses » car il permet une freination hypophysaire avant la stimulation. Cependant, l'utilisation du coasting lors de protocoles antagonistes a été d'abord rapportée dans quelques case-report (139, 140). L'interruption des gonadotrophines pouvait alors être synchronisée de l'administration des antagonistes ou différée. Les taux de fécondation rapportés étaient satisfaisants et une grossesse était obtenue. Par la suite, l'étude rétrospective de Bahceci réalisée en 2006 (141) chez 29 patientes retrouvait de bons taux de grossesse (48.2%) et aucun SHO. Cependant, une administration d'albumine était systématiquement réalisée après la ponction ovocytaire. Enfin Garcia Velasco et al (142) rapportaient leur expérience chez 17 patientes « coastées » lors de protocoles antagonistes avec des résultats similaires aux protocoles agonistes. Dans notre étude, nous avons pris le parti d'éliminer les patientes ayant eu un coasting lors de protocole antagoniste afin d'homogénéiser notre population et compte tenu du faible effectif dans cette situation.

## C. Critères d'initiation du coasting

Le coasting peut être débuté à deux périodes distinctes (142):

- On parle de coasting « précoce » lorsqu'il est débuté alors que les follicules sont de taille intermédiaire (12-15 mm) en présence d'un estradiol déjà trop élevé. La stimulation peut être reprise par la suite de façon à ce que les follicules poursuivent leur croissance jusqu'à des critères de déclenchement satisfaisants. Cependant, très peu de praticiens utilisent cette technique car les critères d'application sont difficiles à établir.

- Classiquement, l'initiation du coasting a lieu alors que de nombreux follicules sont matures (>15 mm) quand l'estradiol atteint des valeurs extrêmement élevées.

Alors que la plupart des études se basent sur des critères essentiellement biologiques ; des critères échographiques concernant le nombre de follicules ou la taille du follicule dominant peuvent également être pris en compte.

### 1) Concentrations d'estradiol

La plupart des cliniciens débute le coasting quand l'estradiol dépasse 2500-3000 pg/ml. Cette procédure a prouvé son efficacité quant à la réduction des taux d'hyperstimulation lors de coasting sans compromettre la stimulation.

Certains auteurs rapportaient de bons résultats lorsque le coasting était initié pour des concentrations plus élevées d'estradiol (>6000 pg/ml) (143). D'autres retrouvaient une augmentation de l'incidence des hyperstimulations et une plus longue durée de coasting (142, 144-146) diminuant ainsi les taux de grossesse et d'implantation (147).

La revue d'Angelo et Amso (148) retrouvait que plus l'estradiol était élevé lors de l'initiation du coasting, moins le coasting était efficace dans la prévention du risque d'HSO. En 2000, Egbase et al (145) pour qui l'incidence d'HSO sévères était élevée (20%), fixaient le seuil d'initiation du coasting à plus de 6000 pg/ml d'estradiol en présence de plus de 15 follicules par ovaire. Les mêmes auteurs en 2002 (149) ont étudié l'efficacité d'un coasting « précoce » chez 102 patientes atteintes d'un SOPK. Le coasting était réalisé pendant 3 jours devant plus de 10 follicules par ovaire lorsque le follicule dominant atteignait plus de 15 mm et en présence de concentrations d'estradiol entre 1500 et 3000 pg/ml. Ils observaient une poursuite de la croissance folliculaire leur permettant un déclenchement au terme de ces 3 jours. Les taux de fécondation, de division embryonnaire ou de grossesse n'étaient pas altérés. Ils ne mettaient pas en évidence de SHO sévère.

Le seuil maximal d'estradiol au-delà duquel le coasting n'est plus efficace n'a pas été établi à ce jour.

Les grandes variations observées selon les laboratoires pour les dosages d'estradiol (différents kits de dosage) compliquent la détermination d'une valeur seuil précise. Ainsi, l'expérience de chaque centre permet de définir ses propres critères de risque.

Dans notre étude, le coasting était initié pour des concentrations sériques d'estradiol élevées, en moyenne  $5922 \pm 1394$  pg/ml. La plupart des follicules avaient probablement déjà acquis la capacité de produire les médiateurs responsables de l'augmentation de la perméabilité capillaire.

Lorsque le coasting était initié à des concentrations  $\leq 4000$  pg/ml, l'estradiol le jour du déclenchement était significativement inférieur. Le nombre d'embryon et la qualité embryonnaire avaient tendance à être meilleurs et les taux d'hyperstimulations ovariennes sévères et d'arrêt moins importants (non significatif). On ne mettait pas en évidence de différence significative quant aux issues de tentative que le coasting soit initié pour des concentrations supérieures ou inférieures à 4000 pg/ml (Tableau N°9).

Enfin, la durée de la stimulation n'était pas corrélée aux concentrations d'estradiol observées à l'initiation du coasting.

Après interruption des gonadotrophines, plusieurs études rapportaient une ascension persistante des concentrations d'estradiol pendant le premier voire les deux premiers jours suivant le coasting avant de diminuer (64, 143, 145, 150). Cette observation était également faite dans notre étude chez les patientes « coastées » pendant 2 jours. Cependant, une diminution des concentrations d'estradiol était constatée dès le lendemain du coasting dans 44% des cas.

## 2) Taille du follicule dominant

La présence de follicules matures lors de l'initiation du coasting est importante car seuls les follicules ayant atteint une certaine taille peuvent poursuivre leur croissance après interruption des gonadotrophines. Dans la plupart des études, le follicule dominant devait atteindre 15 à 18 mm avant l'initiation du coasting mais la taille critique et le nombre de ces follicules matures n'ont pas été réellement établis.

L'interruption prématurée des gonadotrophines avant la maturation folliculaire expose au risque d'atrésie. Whelan et al (43) rapportaient un faible recueil d'ovocytes quand le coasting était initié alors que les follicules n'avaient pas atteints 14 mm de diamètre. Ulug et al (137) récupéraient également moins d'ovocytes lors de leur coasting précoce (réalisé quand 20% des follicules étaient supérieur à 15mm) (18 vs 20 ovocytes ;  $p < 0,05$ ). Par ailleurs, en présence de follicules de trop grande taille, Sher et al (143) décrivaient des kystes ainsi que peu d'ovocytes et de mauvaise qualité.

L'objectif du coasting est d'entraîner l'atrésie des petits follicules tout en maintenant la croissance des follicules matures avec une chute des concentrations d'estradiol jusqu'à l'obtention des critères de déclenchement. Cette technique a été initiée dans notre pratique devant des concentrations d'estradiol très élevées alors que les critères de déclenchement concernant la taille folliculaire étaient souvent atteints.

Partant du principe que des concentrations d'estradiol élevées à l'initiation du coasting allongeaient la durée du coasting et diminuaient ainsi les taux de grossesse et d'implantation, plusieurs auteurs se sont attachés à l'efficacité d'un coasting « précoce ».

Dans l'étude de Fluker en 1999 (64), une reprise de la stimulation était réalisée chez 30 patientes pour qui le coasting avait été initié avant les critères de maturité folliculaire. La chute des concentrations d'estradiol après le coasting était plus longue dans ce groupe comparé aux patientes ayant bénéficié d'un coasting plus tardif (3,1 vs 2 jours ;  $p < 0,05$ ). Cependant la reprise de la stimulation permettait la croissance des follicules jusqu'à des critères de déclenchement satisfaisants. La durée du coasting était similaire mais l'estradiol le jour du déclenchement était moins élevé après un coasting « précoce ». Les taux de grossesse étaient comparables (40% vs 36,5%). Une patiente a été hospitalisée devant un SHO sévère.

Pour Chen et al en 2003 (151), la durée du coasting était supérieure après un coasting « précoce » (3 vs 1,5 jours ;  $p < 0,001$ ) et les concentrations d'estradiol le jour du déclenchement étaient similaires (3466 vs 4528 pg/ml ;  $p > 0,05$ ). Le nombre d'ovocytes ponctionnés ; les taux de grossesse, d'implantation ou d'HSO étaient équivalents.

Dans notre étude, une reprise de la stimulation était réalisée chez 5 patientes (12.8%) (Tableau N°10). Le coasting était alors réalisé sur des follicules plus petits. Seuls 15% des follicules étaient supérieurs à 15 mm (4 en moyenne). Cependant, la durée du coasting était comparable à celle des coasting réalisés sur des follicules plus matures. Les concentrations d'estradiol à l'initiation du coasting ou le jour du déclenchement étaient également équivalentes. Le nombre d'ovocytes recueillis, d'embryons totaux et congelés étaient

significativement plus élevés. La durée du coasting n'a probablement pas été suffisante pour provoquer l'atrésie des petits follicules et la reprise de la stimulation a ensuite provoqué leur croissance. La faible diminution des concentrations d'estradiol entre l'initiation du coasting et le déclenchement de l'ovulation confirme également cette hypothèse. Les taux d'implantation, de grossesse et d'HSO sévères étaient légèrement inférieurs bien que les différences ne soient pas significatives.

Lors des coasting réalisés sans reprise de la stimulation (34 patientes) ; 41% des follicules étaient alors supérieurs à 15 mm (11 en moyenne dont 5 follicules de plus de 17 mm) et les concentrations d'estradiol étaient supérieures à 6000 pg/ml. Nous recherchions plus une diminution des concentrations d'estradiol qu'une poursuite de la croissance folliculaire.

### 3) Nombre de follicules

L'équipe de Al-Shawaf (152) publiait en 2001 une série de coasting (50 patientes) où les patientes à risque étaient sélectionnées uniquement sur le nombre de follicules présents à l'échographie. Les concentrations d'estradiol n'étaient mesurées qu'en présence de plus de 20 follicules. Si plus de 25 % des follicules avaient un diamètre supérieur ou égal à 15 mm et que l'estradiol était supérieur à 3500 pg/ml, le coasting était initié. Leurs résultats étaient très satisfaisants en terme de taux d'implantation (25.5%) et de grossesse (46.5%) ainsi que pour la prévention du risque d'hyperstimulation sévère (1/50). Cette stratégie permettrait ainsi de diminuer la fréquence des dosages d'estradiol tout en maintenant des taux d'hyperstimulations limités et des taux de grossesses satisfaisants.

En 2004, Ulug et al (153) rapportaient également leur expérience chez 246 patientes. Le coasting était réalisé précocement en présence de plus de 20 follicules de plus de 10 mm si plus de 20% des follicules avaient un diamètre supérieur à 15mm chez 113 patientes. Dans le deuxième groupe (n= 233 patientes), le coasting était initié sur des critères biologiques (estradiol  $\geq$ 4000 pg /ml). Ils ne retrouvaient pas de différence en terme de taux de grossesse ou d'HSO entre ces deux groupes. Ils concluaient que les critères d'initiation du coasting pouvaient varier selon les équipes dès lors qu'une partie des follicules avait atteint leur maturité.

La plupart des équipes dont la nôtre s'attache à la fois à des critères de nombre et de taille folliculaire en présence de concentrations élevées d'estradiol. Dans notre étude, les patientes

considérées à risque avaient un estradiol > 5000 pg/ml et plus de 25 follicules à l'échographie dont 4 de plus de 17mm en moyenne lors de l'initiation du coasting.

Waldenstrom et son équipe (144) n'interrompaient les gonadotrophines qu'en présence de plus de 3 follicules de plus de 17 mm si les concentrations d'estradiol étaient élevées en présence de plus de 25 follicules à l'échographie.

Dhont et al (135) comparaient 120 patientes à un risque d'HSO «coastées» contre 120 patientes témoins à risque d'HSO mais sélectionnées avant l'utilisation du coasting comme méthode de prévention. Le coasting était débuté lorsque les concentrations d'estradiol dépassaient 2500 pg/ml (moyenne de 3843 pg/ml) en présence d'au moins 20 follicules de diamètre égal ou supérieur à 15 mm. Le déclenchement était programmé dès que l'estradiol redevenait inférieur à 2500 pg/ml. Les taux de grossesse étaient identiques. Les taux d'HSO modérées et sévères étaient de 5.8% dans le groupe « coasting » vs 18.3% dans le groupe témoin. Aucune des patientes considérées comme non à risque n'a développé d'HSO modérée ou sévère pendant la période considérée, ce qui témoigne des bons critères prédictifs de l'HSO.

La revue de Delvigne et Rozenberg (154) réalisée en 2002 sur 12 études relatives au coasting retrouvait qu'en plus des concentrations d'estradiol élevées, 7 auteurs prenaient en compte un nombre de follicules supérieur à 20 ou 30 alors que 8 considéraient le nombre de follicules ayant atteints 15 à 19 mm pour initier le coasting.

## D. Durée

Pour certains auteurs (145, 147, 155), la durée du coasting dépendrait des limites d'initiation du coasting. Plus les concentrations d'estradiol seraient élevées, plus les follicules auraient atteint une taille importante et plus la durée du coasting nécessaire à faire descendre ces valeurs à un seuil acceptable serait importante. Dans notre étude, la durée de la stimulation n'était pas corrélée aux concentrations d'estradiol observées à l'initiation du coasting.

Nous n'avons pas non plus retrouvé de corrélation entre la diminution des concentrations d'estradiol et la durée du coasting cependant le faible nombre de patientes «coastées» pendant 2 jours (n = 6) réduit la portée statistique de notre étude.

Sher et al (143) ont été les premiers à avoir proposé un coasting prolongé (4 à 9 jours). Leurs bons résultats en terme de grossesse (41%) en l'absence d'HSO sévère étaient en faveur de l'absence de détérioration de la qualité ovocytaire avec la durée du coasting.

Tortoriello et al (147) constataient cependant une diminution du nombre d'ovocytes recueillis ainsi que des taux d'implantation avec la durée du coasting (taux d'implantation : 19% vs 6,7% pour des durées de 2,6 et 3,5 jours respectivement).

Par la suite, d'autres études ont confirmé cette diminution des taux d'implantation et de grossesse en cas de coasting prolongé (supérieur à 4 jours) (153, 156-158).

La qualité ovocytaire aussi bien que la réceptivité endométriale a été mise en cause dans cette réduction des taux d'implantation. Une période de coasting trop longue pourrait interagir avec la qualité endométriale et sa synchronisation au développement embryonnaire. Le transfert embryonnaire se ferait alors en dehors de la « fenêtre d'implantation » adéquate. La comparaison des taux de LH et de progestérone entre 43 patientes « coastées » et 52 témoins normorépondeuses permettait de constater une lutéinisation précoce plus fréquemment (progestérone >1,2 ng/ml) dans le premier groupe (34,1% vs 15,6% p<0,05) et ce, d'autant plus chez les patientes « coastées » plus de 3 jours (142, 157). L'étude d'Ulug en 2002 (155) ou de Nardo en 2006 (159), mettait également en cause la réceptivité endométriale plus que la qualité ovocytaire. Les taux de fécondation et de clivage embryonnaire étaient comparables quelle que soit la durée du coasting. C'est pourquoi, en cas de durée de coasting trop importante, une congélation embryonnaire pouvait être proposée.

A contrario, la diminution des taux d'implantation et de grossesse chez les receveuses d'embryons issus de cycles de donneuses « coastés » plus de 4 jours évoquait une altération de la qualité ovocytaire avec la durée du coasting (37.5 vs 72.2% et 11.3 vs 30.5% respectivement) (156). De même, dans l'étude d'Arslan (146), les taux de survie embryonnaire après décongélation étaient inférieurs chez les patientes « coastées » plus de 3 jours.

Dans notre étude, la durée du coasting était faible comparée à la moyenne retrouvée dans la revue de Delvigne en 2002 (1.2 vs 3,6 jours) (154). Les taux d'ovocytes recueillis, de grossesse ou d'implantation étaient similaires après 1 ou 2 jours de coasting.

Une étude prospective randomisée (160) évaluait l'efficacité d'une diminution des doses des gonadotrophines (d'environ 50%) avant l'initiation du coasting (n=25) contre la réalisation du coasting sans diminution des doses au préalable (n=24). Les concentrations d'estradiol observées à l'initiation du coasting étaient alors moins élevées et la durée du coasting significativement réduite. Il s'en suivait une réduction du nombre d'arrêt de stimulation (1 vs 4) et d'hyperstimulation modérée (1 vs 4) bien que les effectifs soient trop faibles pour atteindre le seuil de significativité.

Dans notre étude, la quasi totalité des patientes ont bénéficié d'une réduction des doses de gonadotrophines avant l'initiation du coasting. Cette diminution était de 39% en moyenne mais étalée sur plusieurs jours (4 jours en moyenne). Une diminution plus franche des doses avant le coasting permettrait peut être d'avoir des pics d'estradiol moins hauts. En effet, les concentrations d'estradiol à l'initiation du coasting étaient moins élevées en cas de diminution des doses de plus de 45% avant le coasting. D'autre part, les taux de grossesse étaient meilleurs peut être grâce à une moindre exposition de l'endomètre à des concentrations élevées d'estradiol.

## E. Critères de déclenchement

### 1) Concentrations d'estradiol et critères échographiques

L'administration d'hCG quand l'estradiol est descendu sous le seuil de 2500 –3000 pg/ml a prouvé son efficacité quant à la réduction des taux d'HSO (135, 143, 147, 150, 152).

Dhont et al (135) comparaient les concentrations sériques d'estradiol entre un groupe de patientes «coastées» et un groupe témoin le jour du déclenchement. Les concentrations d'estradiol des patientes «coastées» étaient bien inférieures à celles des patientes non «coastées» (2348 vs 3833 pg/ml). Il s'en suivait une réduction des taux d'hyperstimulations ovariennes (5,8% vs 18,3%).

Le choix du moment du déclenchement est crucial. L'administration d'hCG trop tôt expose les patientes à un risque élevé d'hyperstimulation. Cependant, l'estradiol ne doit pas descendre trop bas au risque d'annuler le cycle ou de recueillir peu d'ovocytes, de mauvaise qualité aboutissant à un moindre taux de grossesse (144). La surveillance biologique de l'estradiolémie au cours du coasting permet d'éviter l'atrésie folliculaire complète.

Dans notre étude comme dans la plupart des autres, le déclenchement a eu lieu sur des critères à la fois biologiques et échographiques. La concentration moyenne d'estradiol était de 4929 pg/ml  $\pm$  1041 en présence d'environ 26  $\pm$  4.9 follicules. Une diminution des concentrations d'estradiol entre le jour de l'initiation du coasting et le jour du déclenchement n'était observée que dans la moitié des cas. Ceci permet peut être d'expliquer notre incidence assez élevée d'HSO sévères (10.25%).

Plusieurs auteurs rapportaient que le taux de décroissance de l'estradiol durant le coasting n'était pas prédictive du risque d'HSO ou de l'issu de la tentative (142, 145, 153, 161, 162).

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas non plus de différence en terme d'issue de tentative selon l'évolution des concentrations d'estradiol au cours du coasting.

La durée n'a probablement pas permis l'atrésie des petits follicules et une chute de l'estradiol suffisante à la prévention du risque d'hyperstimulation. Le déclenchement était réalisé alors que les concentrations d'estradiol commençaient à peine à diminuer.

Lorsque le déclenchement était réalisé pour des concentrations d'estradiol inférieures à 4500 pg/ml, on observait moins d'HSO sévères (8.3% vs 18.75%) que pour des concentrations supérieures à 4500 pg/ml bien que la différence ne soit pas significative (tableau N°12).

Cependant, quand les concentrations d'estradiol dépassaient 6000 pg/ml (6 cas), on ne mettait pas en évidence d'HSO sévères confirmant la susceptibilité interindividuelle au risque d'HSO et la faible valeur prédictive positive de concentrations élevées d'estradiol prises de façon isolées le jour du déclenchement.

## 2) Concentrations de FSH

Le monitoring de la FSH en complément de l'estradiol lors du coasting permettrait de détecter plus facilement le moment opportun du déclenchement. Cette pratique a été étudiée par Al Shawaf et al en 2002 (163). Le déclin de la FSH sérique serait d'environ 25% par jour lors du coasting. Une diminution des concentrations sériques de FSH jusqu'à 5 UI/l prédirait un estradiol satisfaisant pour le déclenchement 24h plus tard.

## F. Méthodes de prévention associées

D'autres techniques de prévention peuvent être associées au coasting. Ainsi, l'annulation du cycle reste toujours envisageable en cas de risque trop important d'hyperstimulation. Dans notre étude comme dans la littérature, aucune HSO sévère n'est apparu après annulation du cycle. Par ailleurs, l'apparition d'une HSO précoce, avant le transfert, peut conduire à une congélation embryonnaire afin d'éviter l'aggravation de ce syndrome par une grossesse débutante. Cette technique a ainsi été réalisée chez une de nos patientes.

D'autre part, le déclenchement de l'ovulation peut également être réalisé par de plus faibles doses d'hCG. L'efficacité similaire de 5000 UI d'hCG urinaire ou de 250 µg d'hCG recombinante versus 10000 UI d'hCG urinaire sur les issues de FIV, incite à utiliser les plus faibles doses. Dans notre étude, nous avons ainsi utilisé de l'hCG recombinante à la dose de 250 µg.

Le soutien de la phase lutéale par de la progestérone est actuellement devenu le plus courant compte tenu de la diminution des taux d'HSO obtenue en comparaison à l'hCG.

Enfin, dans certaines études, une injection d'albumine était réalisée de manière systématique suite à la ponction.

## G. Efficacité sur les issues de cycles de FIV

### 1) Nombre d'ovocytes

Le nombre d'ovocytes recueillis dans les cycles de « coasting » de la littérature était supérieur à celui de FIVNAT (Registre National Français en FIV) ( $9.2-21$  vs  $8.4 \pm 5.7$ ) suggérant que l'atrésie folliculaire n'a pas ou peu d'effet sur le nombre d'ovocytes recueillis (154).

Dans notre étude, ce nombre était légèrement supérieur à celui de la même période tout cycles confondus ( $12.9$  vs  $11.2$ ). Il est le reflet d'un nombre de follicules avant le coasting bien supérieur dans cette population jeune, souvent atteinte d'un SOPK. Le nombre d'ovocytes recueillis diminuerait avec la durée du coasting par atrésie de follicules de plus en plus matures (147).

Cependant certains auteurs (144, 164) rapportaient un nombre d'ovocytes recueillis après coasting inférieur à celui attendu au regard du nombre de follicules matures présent à l'échographie. L'interruption des gonadotrophines diminuerait la quantité des récepteurs à la LH sur les follicules les rendant ainsi moins sensibles au déclenchement. Les ovocytes resteraient alors dans la paroi folliculaire par défaut d'expansion du cumulus oophorus et inaccessibles à la ponction.

### 2) Qualité ovocytaire, taux d'implantation et de grossesse.

Ng et al (165) recherchaient une corrélation entre la qualité ovocytaire et embryonnaire et une réponse ovarienne excessive. Ils ne mettaient pas en évidence de différence quant au nombre de blastomères par embryon chez des patientes avec des concentrations variables d'estradiol le jour du déclenchement ( $< 2700$  pg/ml, entre  $2700$  et  $5400$  pg/ml et  $> 5400$  pg/ml).

Fabregues et al (166) en 2004 ne retrouvaient pas d'altération de la qualité ovocytaire chez 20 patientes ayant développé un SHO sévère lors d'une première tentative par rapport à leur deuxième tentative non compliquée de SHO. Yu Ng et al (167) évoquaient une origine endométriale à l'altération des taux de grossesse et d'implantation en présence de concentrations élevées d'estradiol. En effet, des concentrations élevées d'estradiol le jour du déclenchement ( $> 5400$  pg/ml) affectaient les taux de grossesse ( $12.1$  vs  $23.7\%$  ;  $p = 0.049$ ) et d'implantation ( $6.4\%$ ) lors de transfert d'embryons frais mais pas lors de transfert d'embryons

congelés. Simon et al (168) arrivaient aux mêmes conclusions. Les concentrations supraphysiologiques d'estradiol induiraient l'apparition de récepteurs à la progestérone au niveau de l'endomètre de façon prématurée en phase folliculaire altérant ainsi l'implantation. A contrario, Valbuena et al (169) retrouvaient un effet délétère de l'élévation des concentrations d'estradiol sur les capacités d'implantation des embryons in vitro.

De nombreuses études évaluaient les effets du coasting sur les issues de cycle lors de transfert d'embryons frais. Les résultats en terme de fécondation et de division embryonnaire seraient équivalents entre les patientes «coastées» ou non (135, 155, 161) évoquant une bonne qualité ovocytaire. Notre étude confirme ces données retrouvant un nombre de « TOP embryo » à J3 et des taux de congélation et de fécondation satisfaisants.

Les études d'Arslan (146) ou d'Isaza (156) allaient dans le même sens.

Arslan et al (146) ont étudié les issues de cycles «coastés» lors de transfert d'embryons congelés éliminant ainsi les possibles effets délétères de l'hyperestradiolémie sur l'endomètre et l'implantation. Les taux de survie embryonnaire après décongélation, les taux d'implantation et de grossesse n'étaient pas significativement différents entre 33 patientes «coastées» et 33 non «coastées» lors de transfert d'embryons congelés (66,4% vs 73% ; 12,3% vs 13% et 31,5% vs 38% respectivement) alors que les taux d'implantation et de grossesse étaient inférieurs lors de transfert d'embryons frais. Ils ne mettaient pas en évidence de différence quant à la qualité embryonnaire lors de la décongélation. Par contre, les patientes «coastées» plus de 3 jours avaient des taux de survie embryonnaire après décongélation inférieurs comparés aux patientes «coastées» moins de 3 jours (54.7% vs 72,26% ;  $p < 0.05$ ).

Par ailleurs, Isaza et al (156) comparaient les taux de grossesse et d'implantation après transfert d'embryons provenant de donneuses ayant subi ou non un coasting. Ils ne mettaient pas en évidence de différence quant à la qualité embryonnaire sur le plan morphologique (nombres de blastomères, degré de fragmentation, régularité, présence de blastomères multinucléés). Les taux d'implantation et de grossesse étaient comparables (22 vs 27.7% et 52.9 vs 54.5% respectivement). Ils retrouvaient cependant une altération de la qualité ovocytaire avec la durée du coasting.

Cependant, les résultats peuvent varier selon les protocoles et les patientes sélectionnées.

Nos taux d'implantation, de grossesse et de fausses couches lors de coasting sont comparables à ceux rapportés dans notre centre ou dans la littérature en l'absence de coasting (155). La chute des concentrations d'estradiol suite au coasting n'affecterait donc ni la qualité ovocytaire et embryonnaire ni la réceptivité endométriale et permettrait peut être d'améliorer l'effet néfaste de concentrations élevées d'estradiol sur l'endomètre.

Une réduction des taux d'implantation et de grossesse n'apparaît dans la littérature que lors de coasting prolongé au-delà de 4 jours (153, 156, 158).

Si l'on comparait les cycles «coastés» ayant aboutit à une grossesse et les autres, on ne retrouvait pas de différence significative concernant les caractéristiques cliniques et biologiques des patientes ou la réalisation du coasting. Seuls les taux d'HSO sévères étaient supérieurs en cas de grossesse (37.5% vs 3.2% ;  $p=0.0279$ )

### 3) Taux d'hyperstimulations sévères

La plupart des études constatait une diminution du taux d'hyperstimulations sévères (< 2%) suite au coasting chez les patientes à risque (64, 135, 143, 144, 147, 149, 150, 155). Dans notre étude, le taux d'HSO est probablement en rapport avec les concentrations d'estradiol importantes observées le premier jour du coasting. Le coasting agirait en limitant la sécrétion des substances vasoactives par les cellules de la granulosa en induisant leur apoptose d'autant plus au niveau des petits follicules. Or le coasting est ici initié alors que beaucoup de follicules ont déjà atteint leur maturité. A ce stade avancé de maturité, le nombre de cellules de la granulosa serait déjà trop important pour que le coasting soit pleinement efficace. Elles auraient également déjà acquis la capacité de produire les médiateurs responsables de l'augmentation de la perméabilité capillaire.

Le déclenchement a peut être été réalisé un peu tôt, souvent avant même que les concentrations d'estradiol n'aient commencé à diminuer. Les 16 patientes développant une HSO sévère dans l'étude de Mansour et al (158) ont été déclenchées alors que les concentrations d'estradiol n'avaient pas chuté en deçà de 3000 pg/ml. Cette constatation est également faite par Lee et al (170) qui utilisaient cette technique chez 20 patientes dont 4 développaient une hyperstimulation sévère.

Dans notre étude, le risque d'hyperstimulation n'était pas corrélé aux concentrations d'estradiol le jour de l'initiation du coasting ou du déclenchement. Cependant, bien que les différences ne soient pas significatives, le taux d'HSO sévères était supérieur pour des concentrations d'estradiol dépassant 4000 pg/ml lors de l'initiation du coasting ou 4500 pg/ml

lors du déclenchement. Le faible effectif de notre population ne nous permet pas d'atteindre le seuil de significativité.

Par ailleurs, le taux d'HSO sévères correspondait essentiellement à des HSO tardives en rapport avec une grossesse débutante (75%). L'une d'entre elles s'est développée sur une grossesse gemellaire. L'incidence d'HSO précoces (en l'absence de grossesse) était faible (2.6%). Le coasting interviendrait dans la prévention du risque d'HSO précoces et pourrait ainsi avoir été efficace dans la prévention de ce risque. Par contre, la sécrétion continue d'hCG par le trophoblaste en début de grossesse permettrait quand même le développement et l'entretien des formes tardives. Enfin, ce taux d'HSO, bien qu'élevé, n'atteint pas les valeurs estimées par l'étude de Asch et al (59) chez ces femmes à risque présentant plus de 25 follicules et plus de 5000 pg/ml d'estradiol.

Il est toutefois difficile de comparer ces taux d'HSO à ceux de la littérature compte tenu de la variété des classifications utilisées.

Etudes	[E2] J1 (pg/ml)	Durée (jour)	[E2] JD (pg/ml)	Nombre ovocytes	Nbre d'E transférés	TG %	TI %	HSO sévéres
<i>Sher 1993 (132)</i>	> 6000		< 3000			35.2		0/17
<i>Sher 1995 (143)</i>	> 6000		< 3000	21	5.4	41		0/51
<i>Benavida 1997 (150)</i>	3803	2	2206	15		58.8		0/22
<i>Tortoriello 1998 (147)</i>	4015	3.05	2407	15.7	4.9	44.5	16.9	3/44
<i>Dhont 1998 (135)</i>	3834	1.9	2341	19.7	2.3	37.5	20	1/120
<i>Lee 1998 (170)</i>	5167	2.8	3667	17.3	3 max	40		4/20
<i>Fluker 1999 (64)</i>	5077	2	2832	10.8	3	36.5	14.3	0/63
<i>Egbase 1999 (121)</i>	10055	4.9	1410	9,6	2.7	33		3/15
<i>Waldenstrom 1999 (144)</i>	6292	4.3	1870	10		51	31	1/65
<i>Delvigne 2001 (139)</i>	8877	3	1492	16	2			0/157
<i>Al Shawaf 2001 (152)</i>	4400	3.4	1368	11	2.1	46.5	25.5	1/50
<i>Grochowski 2001 (171)</i>	> 3000	3.5	< 3000			32.3	18.1	2/112
<i>Al Shawaf 2002 (163)</i>	4400	3.6	2718	13.1	2.1	35.4	24.2	1/89
<i>Ulug 2002 (155)</i>	4563	2.9	2644	17.5	4.2	50.7	19	4/207
<i>Egbase 2002 (172)</i>	1943	3	2169	16,5	2,4	45		0/102
<i>Isaza 2002 (156)</i>	6395	4.2	2181	19.6	2.6	52.9	22	0/15
<i>Chen 2003 (151)</i>	3753	1.5	4528	21	5	32.1	9.6	3/31
<i>Tozer 2004 (173)</i>	4400	4	1433	12	1.8	33.3	20.3	0/22
<i>Moreno 2004 (157)</i>	5769	3.6	2852	18.1			19	0/132
<i>Garcia velasco 2004 (137)</i>	5904	3.8	3312	19.5	2	42.4	24.8	5/159
<i>Ulug 2004 (153)</i>	5365	2.7	3113	19.8	3.5	56.8	28.8	4/233
<i>Mansour 2005 (158)</i>	6408	2.9	2755	16.45	3	48	25	16/1223
<i>Kovacs 2006 (162)</i>	> 3269	2.2	3820	11.5	2.5	38.5	13.9	3/39
<i>Owj 2007 (164)</i>	3663	3	1997	9.5	3.5	20		0/35

TG = Taux de grossesse

TI = Taux d'implantation

E = Embryon

*Tableau N°16: Différentes études concernant le coasting dans la prévention du risque d'HSO.*

## H. Efficacité comparée aux autres méthodes de prévention

### 1) Congélation embryonnaire

Benavida et al (150) comparaient le coasting (groupe 1 = 22 patientes) à la congélation embryonnaire (groupe 2 = 26 patientes) en cas de risque d'HSO (estradiol  $\geq$  3000 pg/ml). Les taux de fécondation, de grossesse et d'HSO étaient alors équivalents.

Bien que cette technique prévienne également le risque d'HSO, le coasting a l'avantage de donner au couple la possibilité d'un transfert d'embryon au cours du même cycle de stimulation en maintenant les chances de grossesse. Enfin, la congélation embryonnaire ne prévient que le risque d'HSO tardives.

### 2) Ponction folliculaire précoce unilatérale

Egbase et al (121) ont comparé cette technique au coasting en 1999 chez des femmes à risque ( $[E2] > 6000$  pg/ml et plus de 15 follicules  $> 18$  mm sur chaque ovaire). Les taux de grossesse tout comme les taux d'hyperstimulation ne différaient pas significativement entre les deux groupes (OR = 0,75, 95% CI 0,17-3,33 et OR = 0,76 95% CI 0,18-3,24 respectivement). Le coasting était cependant réalisé pendant 4,9 jours. Cette ponction précoce a également l'inconvénient d'imposer aux femmes deux ponctions folliculaires rapprochées.

### 3) Perfusion d'albumine

Chen et al (151) en 2003 comparaient quant à eux l'efficacité du coasting à l'albumine administrée par voie intraveineuse au moment de la ponction ovocytaire chez 162 patientes à risque.

Ils retrouvaient un taux de fécondation et une incidence d'HSO similaires entre les 2 groupes. Cependant, le nombre d'ovocytes recueillis, les taux de grossesse et d'implantation étaient inférieurs en cas de coasting (21.3 +/- 8.7 vs 24.6 +/- 6.7 soit  $p = 0.009$  ; 35.3% vs 60.8% soit  $p = 0.003$  et 10.8% vs 16.1% soit  $p = 0.047$  respectivement).

# CONCLUSION

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une complication sévère des programmes de fécondations in vitro et plusieurs approches de prévention ont été proposées.

Si la plus efficace reste l'arrêt du cycle de stimulation avant l'administration d'hCG ; cette approche n'est pas sans conséquence émotionnelle et financière pour les patientes. Quant à la cryopréservation embryonnaire, elle reste une stratégie couramment utilisée mais ne prévient pas les formes précoces d'hyperstimulation et le taux de grossesse est généralement moins bon après transfert d'embryons congelés.

La technique du coasting, permettant un transfert embryonnaire lors du même cycle de stimulation apparaît alors une méthode attrayante. En effet, la plupart des études rapportent son efficacité dans la prévention du risque d'hyperstimulation sévère chez les femmes à haut risque. Toutefois la variété des protocoles réalisés, des classifications de l'hyperstimulation ovarienne et l'association possible à d'autres méthodes de prévention rend l'interprétation des résultats difficile et multiplie les facteurs confondants.

Cette étude nous a permis d'analyser notre pratique en matière de coasting. Bien que cette technique n'annule pas complètement les risques d'hyperstimulation ovarienne, elle assure aux couples la poursuite du cycle sans altérer les taux de grossesse.

En 2002, la méta-analyse réalisé par D'Angelo et Amso (174) ne retrouvait pas de données suffisantes à l'utilisation du coasting dans la prévention du risque d'HSO car une seule étude prospective remplissait les critères d'inclusion. En conséquence, de grandes études prospectives sont encore nécessaires afin de comparer et d'évaluer l'efficacité de ces différentes méthodes de prévention. Enfin, la découverte de marqueurs spécifiques du risque d'hyperstimulation ovarienne pourrait améliorer les résultats du coasting dans la prévention de ce risque.

Dans l'avenir, les stimulations minimales pourraient remplacer bon nombre de stimulations ovariennes classiques permettant ainsi d'éliminer tout risque d'hyperstimulation chez les femmes hyperrépondeuses.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978;30(3):255-68.
2. Forman RG, Frydman R, Egan D, Ross C, Barlow DH. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: a European series and a proposal for prevention. *Fertil Steril* 1990;53(3):502-9.
3. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002;8(6):559-77.
4. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? *Hum Reprod* 1999;14(9):2181-3.
5. Brinsden PR, Wada I, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(10):767-72.
6. Vasseur C, Rodien P, Beau I, Desroches A, Gerard C, de Poncheville L, et al. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(8):753-9.
7. Delbaere A, Bergmann PJ, Gervy-Decoster C, Deschodt-Lanckman M, de Maertelaer V, Staroukine M, et al. Increased angiotensin II in ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome: role of early pregnancy and ovarian gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1997;67(6):1038-45.
8. Rizk B, Aboulghar M, Smits J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 1997;3(3):255-66.
9. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome - views and ideas. *Hum Reprod* 1997;12(6):1129-37.
10. Yan Z, Weich HA, Bernart W, Breckwoldt M, Neulen J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(6):1723-5.
11. Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3300-8.
12. Albert C, Garrido N, Mercader A, Rao CV, Remohi J, Simon C, et al. The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Hum Reprod* 2002;8(5):409-18.
13. Artini PG, Monti M, Fasciani A, Battaglia C, D'Ambrogio G, Genazzani AR. Vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and interleukin-2 in serum and follicular fluid of patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(2):169-74.
14. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, El Helw BA, Shaarawy M. Elevated levels of interleukin-2, soluble interleukin-2 receptor alpha, interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and vascular endothelial growth factor in serum and ascitic fluid of patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;87(1):81-5.
15. Villasante A, Pacheco A, Ruiz A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Vascular endothelial cadherin regulates vascular permeability: Implications for ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):314-21.

16. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV, Jr., et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994;344(8917):235-6.
17. Gomez R, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology* 2002;143(11):4339-48.
18. Alvarez C, Marti-Bonmati L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gomez R, Fernandez-Sanchez M, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):2931-7.
19. Balasch J, Arroyo V, Carmona F, Llach J, Jimenez W, Pare JC, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: role of peripheral vasodilation. *Fertil Steril* 1991;56(6):1077-83.
20. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005;20(3):636-41.
21. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;71(5):808-14.
22. Abramov Y, Naparstek Y, Elchalal U, Lewin A, Schechter E, Schenker JG. Plasma immunoglobulins in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(1):102-5.
23. Rabau E, David A, Serr DM, Mashiach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Results of 7 years of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98(1):92-8.
24. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44(6):430-40.
25. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58(2):249-61.
26. Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod* 1997;12(10):2167-73.
27. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9(1):77-96.
28. Todorow S, Schricker ST, Siebzehnuebl ER, Neidhardt B, Wildt L, Lang N. von Willebrand factor: an endothelial marker to monitor in-vitro fertilization patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993;8(12):2039-46.
29. Balasch J, Reverter JC, Fabregues F, Tassies D, Ordinas A, Vanrell JA. Increased induced monocyte tissue factor expression by plasma from patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996;66(4):608-13.
30. Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, et al. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(3):463-7.
31. Fabregues F, Tassies D, Reverter JC, Carmona F, Ordinas A, Balasch J. Prevalence of thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening. *Fertil Steril* 2004;81(4):989-95.
32. Avecillas JF, Falcone T, Arroliga AC. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Clin* 2004;20(4):679-95, ix.
33. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999;71(4):645-51.

34. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicentre study. *Hum Reprod* 1998;13(11):3128-31.
35. Mashiach S, Bider D, Moran O, Goldenberg M, Ben-Rafael Z. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1990;53(1):76-80.
36. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7(5):597-600.
37. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Mordechai E, Ron-El R. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002;17(1):107-10.
38. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1998;70(6):1070-6.
39. Mathur RS, Jenkins JM. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome? *Bjog* 2000;107(8):943-6.
40. Chen CD, Wu MY, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Serum estradiol level and oocyte number in predicting severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Formos Med Assoc* 1997;96(10):829-34.
41. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006;85(1):112-20.
42. Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Hum Reprod* 1999;14(1):167-71.
43. Whelan JG, 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73(5):883-96.
44. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin Y. Ultrasonically guided vaginal aspiration of ascites in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1990;53(5):933-5.
45. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Riad R, Ramzi AM. Autotransfusion of the ascitic fluid in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1992;58(5):1056-9.
46. Abuzeid MI, Nassar Z, Massaad Z, Weiss M, Ashraf M, Fakhri M. Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2003;18(2):370-3.
47. Fakhri H, Bello S. Ovarian cyst aspiration: a therapeutic approach to ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1992;58(4):829-32.
48. Delvigne A, Demoulin A, Smits J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod* 1993;8(9):1353-60.
49. Agrawal R, Jacobs H, Payne N, Conway G. Concentration of vascular endothelial growth factor released by cultured human luteinized granulosa cells is higher in women with polycystic ovaries than in women with normal ovaries. *Fertil Steril* 2002;78(6):1164-9.
50. Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, Guido M, Apa R, Caruso A, et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):644-8.
51. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16(6):1086-91.

52. Danninger B, Brunner M, Obruca A, Feichtinger W. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome by ultrasound volumetric assessment [corrected] of baseline ovarian volume prior to stimulation. *Hum Reprod* 1996;11(8):1597-9.
53. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod* 1993;8(9):1361-6.
54. Bodis J, Torok A, Tinneberg HR. LH/FSH ratio as a predictor of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1997;12(4):869-70.
55. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(1):210-5.
56. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):773-88.
57. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(1):1-13.
58. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007.
59. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991;6(10):1395-9.
60. Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. *Hum Reprod* 2003;18(6):1140-1.
61. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73(5):901-7.
62. D'Angelo A, Davies R, Salah E, Nix BA, Amso NN. Value of the serum estradiol level for preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective case control study. *Fertil Steril* 2004;81(2):332-6.
63. Morris RS, Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Predictive value of serum oestradiol concentrations and oocyte number in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1995;10(4):811-4.
64. Fluker MR, Hooper WM, Yuzpe AA. Withholding gonadotropins ("coasting") to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1999;71(2):294-301.
65. Orvieto R. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome. Challenging the estradiol mythos. *Hum Reprod* 2003;18(4):665-7.
66. Blankstein J, Shalev J, Saadon T, Kukia EE, Rabinovici J, Pariente C, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril* 1987;47(4):597-602.
67. Thomas K, Searle T, Quinn A, Wood S, Lewis-Jones I, Kingsland C. The value of routine estradiol monitoring in assisted conception cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(6):551-4.
68. Smitz J, Camus M, Devroey P, Erard P, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/HMG superovulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1990;5(8):933-7.
69. Krasnow JS, Berga SL, Guzik DS, Zeleznik AJ, Yeo KT. Vascular permeability factor and vascular endothelial growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertil Steril* 1996;65(3):552-5.

70. Mathur R, Hayman G, Bansal A, Jenkins J. Serum vascular endothelial growth factor levels are poorly predictive of subsequent ovarian hyperstimulation syndrome in highly responsive women undergoing assisted conception. *Fertil Steril* 2002;78(6):1154-8.
71. Manau D, Fabregues F, Penarrubia J, Creus M, Carmona F, Casals G, et al. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Hum Reprod* 2007;22(3):669-75.
72. Agrawal R, Tan SL, Wild S, Sladkevicius P, Engmann L, Payne N, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(2):287-93.
73. Chen CD, Chen HF, Lu HF, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Value of serum and follicular fluid cytokine profile in the prediction of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2000;15(5):1037-42.
74. Artini PG, Fasciani A, Monti M, Luisi S, D'Ambrogio G, Genazzani AR. Changes in vascular endothelial growth factor levels and the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women enrolled in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1998;70(3):560-4.
75. Ludwig M, Jelkmann W, Bauer O, Diedrich K. Prediction of severe ovarian hyperstimulation syndrome by free serum vascular endothelial growth factor concentration on the day of human chorionic gonadotrophin administration. *Hum Reprod* 1999;14(10):2437-41.
76. Daya S, Gunby J. WITHDRAWN: Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD002810.
77. Filicori M, Cognigni GE, Tabarelli C, Pocognoli P, Taraborrelli S, Spettoli D, et al. Stimulation and growth of antral ovarian follicles by selective LH activity administration in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1156-61.
78. Marci R, Senn A, Dessole S, Chanson A, Loumaye E, De Grandi P, et al. A low-dose stimulation protocol using highly purified follicle-stimulating hormone can lead to high pregnancy rates in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries who are at risk of a high ovarian response to gonadotropins. *Fertil Steril* 2001;75(6):1131-5.
79. Damario MA, Barmat L, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. Dual suppression with oral contraceptives and gonadotrophin releasing-hormone agonists improves in-vitro fertilization outcome in high responder patients. *Hum Reprod* 1997;12(11):2359-65.
80. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265(4):175-82.
81. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Empeire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000;73(2):314-20.
82. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264(1):29-32.
83. 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(9):2421-5.
84. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetorelix Study Group. *Hum Reprod* 2000;15(3):526-31.

85. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17(4):874-85.
86. Pelinck MJ, Vogel NE, Hoek A, Arts EG, Simons AH, Heineman MJ. Minimal stimulation IVF with late follicular phase administration of the GnRH antagonist cetrorelix and concomitant substitution with recombinant FSH: a pilot study. *Hum Reprod* 2005;20(3):642-8.
87. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2007;369(9563):743-9.
88. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;82(4):841-6.
89. Chang P, Kenley S, Burns T, Denton G, Currie K, DeVane G, et al. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2001;76(1):67-74.
90. Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001;75(6):1111-8.
91. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006;13(5):628-38.
92. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2005;20(10):2887-92.
93. Griesinger G, Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Diedrich K, Van Steirteghem A, Devroey P, et al. Triggering of final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin. Live birth after frozen-thawed embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2007.
94. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2607-18.
95. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD004830.
96. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77(2):318-23.
97. Asch RH, Ivery G, Goldsman M, Frederick JL, Stone SC, Balmaceda JP. The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993;8(7):1015-20.
98. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intravenous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17(12):3027-32.
99. Bellver J, Munoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simon C, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2003;18(11):2283-8.

100. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, Ozgur K. Human albumin does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology program: a prospective randomized placebo-controlled double blind study. *Fertil Steril* 2007.
101. Costabile L, Unfer V, Manna C, Gerli S, Rossetti D, Di Renzo GC. Use of intramuscular progesterone versus intravenous albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(3):182-5.
102. Shoham Z, Weissman A, Barash A, Borenstein R, Schachter M, Insler V. Intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization program: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 1994;62(1):137-42.
103. Shalev E, Giladi Y, Matilsky M, Ben-Ami M. Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk in-vitro fertilization patients receiving intravenous albumin: a prospective study. *Hum Reprod* 1995;10(6):1373-6.
104. Isik AZ, Gokmen O, Zeyneloglu HB, Kara S, Keles G, Gulekli B. Intravenous albumin prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized and controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;70(2):179-83.
105. Gokmen O, Ugur M, Ekin M, Keles G, Turan C, Oral H. Intravenous albumin versus hydroxyethyl starch for the prevention of ovarian hyperstimulation in an in-vitro fertilization programme: a prospective randomized placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96(2):187-92.
106. Ben-Chetrit A, Eldar-Geva T, Gal M, Huerta M, Mimon T, Algur N, et al. The questionable use of albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF programme: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16(9):1880-4.
107. Graf MA, Fischer R, Naether OG, Baukloh V, Tafel J, Nuckel M. Reduced incidence of ovarian hyperstimulation syndrome by prophylactic infusion of hydroxyethyl starch solution in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1997;12(12):2599-602.
108. Konig E, Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Prophylactic intravenous hydroxyethyl starch solution prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Hum Reprod* 1998;13(9):2421-4.
109. Salat-Baroux J, Alvarez S, Antoine JM, Cornet D, Tibi C, Plachot M, et al. Treatment of hyperstimulation during in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1990;5(1):36-9.
110. Pattinson HA, Hignett M, Dunphy BC, Fleetham JA. Outcome of thaw embryo transfer after cryopreservation of all embryos in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1994;62(6):1192-6.
111. Queenan JT, Jr., Veeck LL, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ. Cryopreservation of all prezygotes in patients at risk of severe hyperstimulation does not eliminate the syndrome, but the chances of pregnancy are excellent with subsequent frozen-thaw transfers. *Hum Reprod* 1997;12(7):1573-6.
112. Awonuga AO, Pittrof RJ, Zaidi J, Dean N, Jacobs HS, Tan SL. Elective cryopreservation of all embryos in women at risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome may not prevent the condition but reduces the live birth rate. *J Assist Reprod Genet* 1996;13(5):401-6.
113. Wada I, Matson PL, Troup SA, Morroll DR, Hunt L, Lieberman BA. Does elective cryopreservation of all embryos from women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome reduce the incidence of the condition? *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(3):265-9.
114. D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2):CD002806.

115. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli C, Fortini D, Selman HA, Feliciani E. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety. *Hum Reprod* 1999;14(6):1457-60.
116. Endo T, Honnma H, Hayashi T, Chida M, Yamazaki K, Kitajima Y, et al. Continuation of GnRH agonist administration for 1 week, after hCG injection, prevents ovarian hyperstimulation syndrome following elective cryopreservation of all pronucleate embryos. *Hum Reprod* 2002;17(10):2548-51.
117. Gonen Y, Powell WA, Casper RF. Effect of follicular aspiration on hormonal parameters in patients undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1991;6(3):356-8.
118. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Elattar I, Amin Y. Follicular aspiration does not protect against the development of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet* 1992;9(3):238-43.
119. Tomazevic T, Meden-Vrtovec H. Early timed follicular aspiration prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet* 1996;13(4):282-6.
120. Egbase PE, Makhseed M, Al Sharhan M, Grudzinskas JG. Timed unilateral ovarian follicular aspiration prior to administration of human chorionic gonadotrophin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1997;12(12):2603-6.
121. Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1999;14(6):1421-5.
122. Amit A, Yaron Y, Yovel I, Peyser MR, David MP, Botchan A, et al. Repeated aspiration of ovarian follicles and early corpus luteum cysts in an in-vitro fertilization programme reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in high responders. *Hum Reprod* 1993;8(8):1184-6.
123. Tan SL, Balen A, el Hussein E, Campbell S, Jacobs HS. The administration of glucocorticoids for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1992;58(2):378-83.
124. Lainas T, Petsas G, Stavropoulou G, Alexopoulou E, Iliadis G, Minaretzis D. Administration of methylprednisolone to prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;78(3):529-33.
125. Gjönnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984;41((1)):20-5.
126. Tozer AJ, Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, Wilson C, Lower AM, et al. Does laparoscopic ovarian diathermy affect the outcome of IVF-embryo transfer in women with polycystic ovarian syndrome? A retrospective comparative study. *Hum Reprod* 2001;16(1):91-95.
127. Rimington MR, Walker SM, Shaw RW. The use of laparoscopic ovarian electrocautery in preventing cancellation of in-vitro fertilization treatment cycles due to risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1997;12(7):1443-7.
128. Farquhar C, Lilford R, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD001122.
129. Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991;55(1):109-13.

130. Le Du A, Kadoch IJ, Bourcigaux N, Doumerc S, Bourrier MC, Chevalier N, et al. In vitro oocyte maturation for the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome: the French experience. *Hum Reprod* 2005;20(2):420-4.
131. Rabinovici J, Kushnir O, Shalev J, Goldenberg M, Blankstein J. Rescue of menotrophin cycles prone to develop ovarian hyperstimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(11):1098-102.
132. Sher G, Salem R, Feinman M, Dodge S, Zouves C, Knutzen V. Eliminating the risk of life-endangering complications following overstimulation with menotropin fertility agents: a report on women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol* 1993;81(6):1009-11.
133. Delvigne A, Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. *Hum Reprod* 2001;16(12):2491-5.
134. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziell A, Strassburger D, Ron-El R. Coasting-what is the best formula? *Hum Reprod* 2003;18(5):937-40.
135. Dhont M, Van der Straeten F, De Sutter P. Prevention of severe ovarian hyperstimulation by coasting. *Fertil Steril* 1998;70(5):847-50.
136. Tozer AJ, Iles RK, Iammarrone E, Nica RA, Gillott CM, Xusong W, et al. Characteristics of populations of granulosa cells from individual follicles in women undergoing 'coasting' during controlled ovarian stimulation (COS) for IVF. *Hum Reprod* 2004;19(11):2561-8.
137. Garcia-Velasco JA, Zuniga A, Pacheco A, Gomez R, Simon C, Remohi J, et al. Coasting acts through downregulation of VEGF gene expression and protein secretion. *Hum Reprod* 2004;19(7):1530-8.
138. Urman B, Pride SM, Yuen BH. Management of overstimulated gonadotrophin cycles with a controlled drift period. *Hum Reprod* 1992;7(2):213-7.
139. Delvigne A, Carlier C, Rozenberg S. Is coasting effective for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in patients receiving a gonadotropin-releasing hormone antagonist during an in vitro fertilization cycle? *Fertil Steril* 2001;76(4):844-6.
140. Fatemi HM, Platteau P, Albano C, Van Steirteghem A, Devroey P. Rescue IVF and coasting with the use of a GnRH antagonist after ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 2002;5(3):273-5.
141. Bahceci M, Ulug U, Tosun S, Erden HF, Bayazit N. Impact of coasting in patients undergoing controlled ovarian stimulation with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril* 2006;85(5):1523-5.
142. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Quea G, Pellicer A. Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing? *Fertil Steril* 2006;85(3):547-54.
143. Sher G, Zouves C, Feinman M, Maassarani G. 'Prolonged coasting': an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10(12):3107-9.
144. Waldenstrom U, Kahn J, Marsk L, Nilsson S. High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by 'prolonged coasting' of very hyperstimulated patients: a multicentre study. *Hum Reprod* 1999;14(2):294-7.
145. Egbase PE, Al Sharhan M, Berlingieri P, Grudzinskas JG. Serum oestradiol and progesterone concentrations during prolonged coasting in 15 women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation for assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2000;15(10):2082-6.
146. Arslan M, Bocca S, Jones E, Mayer J, Stadtmauer L, Oehninger S. Effect of coasting on the implantation potential of embryos transferred after cryopreservation and thawing. *Fertil Steril* 2005;84(4):867-74.

147. Tortoriello DV, McGovern PG, Colon JM, Skurnick JH, Lipetz K, Santoro N. "Coasting" does not adversely affect cycle outcome in a subset of highly responsive in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* 1998;69(3):454-60.
148. D'Angelo A, Amso NN. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17(11):2787-94.
149. Egbase PE, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG. 'Early coasting' in patients with polycystic ovarian syndrome is consistent with good clinical outcome. *Hum Reprod* 2002;17(5):1212-6.
150. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, Moomjy M, Liu HC, Rosenwaks Z. Withholding gonadotropin administration is an effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997;67(4):724-7.
151. Chen CD, Chao KH, Yang JH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Comparison of coasting and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003;80(1):86-90.
152. Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, Tozer A, Panay N, Wilson C, et al. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified 'coasting' strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients. *Hum Reprod* 2001;16(1):24-30.
153. Ulug U, Ben-Shlomo I, Bahceci M. Predictors of success during the coasting period in high-responder patients undergoing controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Fertil Steril* 2004;82(2):338-42.
154. Delvigne A, Rozenberg S. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. *Hum Reprod Update* 2002;8(3):291-6.
155. Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Ben-Shlomo I. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Hum Reprod* 2002;17(2):310-3.
156. Isaza V, Garcia-Velasco JA, Aragonés M, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Oocyte and embryo quality after coasting: the experience from oocyte donation. *Hum Reprod* 2002;17(7):1777-82.
157. Moreno L, Diaz I, Pacheco A, Zuniga A, Requena A, Garcia-Velasco JA. Extended coasting duration exerts a negative impact on IVF cycle outcome due to premature luteinization. *Reprod Biomed Online* 2004;9(5):500-4.
158. Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Amin Y, Abou-Setta AM. Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(11):3167-72.
159. Nardo LG, Cheema P, Gelbaya TA, Horne G, Fitzgerald CT, Pease EH, et al. The optimal length of 'coasting protocol' in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)* 2006;9(3):175-80.
160. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Rhodes CA, Amin YM. Reduction of human menopausal gonadotropin dose before coasting prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome with minimal cycle cancellation. *J Assist Reprod Genet* 2000;17(5):298-301.
161. Delvigne A, Kostyla K, Murillo D, Van Hoeck J, Rozenberg S. Oocyte quality and IVF outcome after coasting to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Fertil Womens Med* 2003;48(1):25-31.
162. Kovacs P, Matyas S, Kaali SG. Effect of coasting on cycle outcome during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles in hyper-responders. *Fertil Steril* 2006;85(4):913-7.
163. Al-Shawaf T, Zosmer A, Tozer A, Gillott C, Lower AM, Grudzinskas JG. Value of measuring serum FSH in addition to serum estradiol in a coasting programme to prevent severe OHSS. *Hum Reprod* 2002;17(5):1217-21.

164. Owj M, Tehrani Nejad ES, Amirchaghmaghi E, Ezabadi Z, Baghestani AR. The effect of withholding gonadotropin (a coasting period) on the outcome of in vitro fertilization cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007.
165. Ng EH, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. Oocyte and embryo quality in patients with excessive ovarian response during in vitro fertilization treatment. *J Assist Reprod Genet* 2003;20(5):186-91.
166. Fabregues F, Penarrubia J, Vidal E, Casals G, Vanrell JA, Balasch J. Oocyte quality in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome: a self-controlled clinical study. *Fertil Steril* 2004;82(4):827-33.
167. Yu Ng EH, Yeung WS, Yee Lan Lau E, So WW, Ho PC. High serum oestradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2000;15(2):250-5.
168. Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995;10(9):2432-7.
169. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 2001;76(5):962-8.
170. Lee C, Tummon I, Martin J, Nisker J, Power S, Tekpetey F. Does withholding gonadotrophin administration prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod* 1998;13(5):1157-8.
171. Grochowski D, Wolczynski S, Kuczynski W, Domitrz J, Szamatowicz J, Szamatowicz M. Correctly timed coasting reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome and gives good cycle outcome in an in vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol* 2001;15(3):234-8.
172. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;16(4):644-51.
173. Tozer AJ, Iles RK, Iammarrone E, Gillott CM, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. The effects of 'coasting' on follicular fluid concentrations of vascular endothelial growth factor in women at risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2004;19(3):522-8.
174. D'Angelo A, Amso N. "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD002811.

FICHE DE STIMULATION EN FIV

KOBEN  
E30A  
e 27/03/06 08:17

399

Telephone: 33 33 57 49 84

Domicile Travail: 33 33 57 49 84

Labo E2: C100

Spermatozoïdes

Cult  C  D

(CSI) Epid Def

Anesthésie GS Bilan

Urologie Anesth BO

Protocole: 2x 10000 / 1.4

Jour	Date	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
M	07																
		30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Appel téléphonique T (travail) ou D (domicile)																	
analogue du GnRH																	
hMG																	
FSH	Ruisser	250	250	250	250	150	170	150	150	125	100	25					
hCG																	
Echographie																	
Ovaire G	X																
Follicules																	
* taille	65																
* nombre																	
Ovaire D																	
Follicules																	
* taille	65																
* nombre																	
Estradiol (pg/mL)	215			64		320	390	813	1432		8020	510	660	920	928		
LH																	
Endomètre	mm																

Annexe N°1 : Exemple de coasting au cours d'un cycle de stimulation en FIV.

Vu, le Président du jury,

Vu, le directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la faculté,

**Titre de Thèse :**

Effets de la suspension de l'administration de gonadotrophines ou « coasting » en prévention du risque d'hyperstimulation ovarienne en Fécondation In Vitro.

**Résumé :**

Notre étude retrospective évalue l'efficacité de la suspension des gonadotrophines ou « coasting » en fin de stimulation chez 39 patientes à risque d'hyperstimulation ovarienne. Le nombre d'ovocytes recueillis, les taux de grossesse ou d'implantation ne sont pas altérés. Malgré le coasting, 10,25% des patientes ont développé une hyperstimulation ovarienne sévère et 10 cycles ont dû être interrompus. Cependant, il s'agissait essentiellement d'hyperstimulations ovariennes tardives (75%) en rapport avec une grossesse débutante.

Cette étude suggère que cette méthode a été initiée sur des valeurs trop élevées d'estradiol. La durée (1.2 jours) n'a probablement pas permis l'atrésie des petits follicules et une chute de l'estradiol suffisante à la prévention de ce risque. Le coasting semble toutefois être une méthode satisfaisante dans la prévention du risque d'hyperstimulation ovarienne précoce tout en maintenant des chances de grossesses lors du même cycle de stimulation.

**Mots clés** : Coasting, Syndrome d'hyperstimulation ovarienne, Fécondation In Vitro, Hyperrépondeuses.