

Fertilité

Stimulation ovarienne : quoi de neuf ?

RÉSUMÉ : En fécondation *in vitro*, les effets délétères de la stimulation ovarienne sur l'endomètre sont connus, ainsi que le risque de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Il est vrai que les progrès de la cryobiologie ont récemment bouleversé les pratiques. Le bénéfice de la vitrification embryonnaire comparée à la congélation lente est démontré par de nombreuses études à tous les stades. Par ailleurs, les connaissances actuelles sont rassurantes en ce qui concerne les risques obstétricaux et néonataux après transfert d'embryons congelés.

Au vu de toutes ces données récentes, le choix de désynchroniser la stimulation ovarienne du transfert embryonnaire se répand et les indications s'élargissent. Ainsi, le choix du protocole antagoniste avec déclenchement de l'ovulation par agoniste de la GnRH est de plus en plus indiqué, afin de pouvoir congeler toute la cohorte embryonnaire et transférer les embryons sur un autre cycle. Les résultats en termes de taux d'implantation sont très prometteurs et cette pratique pourrait peut-être, à court ou moyen terme, concerner la quasi-totalité des patientes.



S. FAY

Service de Gynécologie-Obstétrique
et médecine de reproduction,
Hôpital Foch, SURESNES.

L'objectif principal de la stimulation ovarienne en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV) est d'initier et soutenir artificiellement la croissance des follicules sélectionnables (classe 5) jusqu'au stade pré-ovulatoire (entre 16 et 22 mm). L'utilisation de FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) associée ou non à de la LH (*Luteinizing Hormone*) est nécessaire dans ce but. La stimulation a pour effet de reproduire l'élévation intercyclique de la FSH dans un premier temps, puis de la prolonger afin de maintenir la croissance des follicules sélectionnables ainsi recrutés. Enfin, le déclenchement de l'ovulation par administration d'hCG (*Human Chorionic Gonadotrophin*) ou d'agoniste de la GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) vise à reproduire la décharge ovulante de LH.

L'obtention d'un nombre maximal de follicules matures en fin de stimulation est nécessaire pour espérer recueillir un nombre d'ovocytes et donc d'embryons suffisant afin de pouvoir sélectionner le ou les embryons ayant le meilleur potentiel pour le transfert embryonnaire.

Quels sont les principaux effets secondaires de la stimulation ovarienne en vue d'une FIV ?

L'hyperstimulation ovarienne secondaire aux injections de gonadotrophines est recherchée en FIV. Cependant, elle a également pour principales conséquences deux effets négatifs, sujets de recherche au cœur de l'actualité depuis quelques années.

>>> En effet, le principal risque est que l'hyperstimulation ovarienne devienne non contrôlée, complication iatrogène redoutée car pouvant engager le pronostic vital. De nombreux facteurs de risque avant et en cours de stimulation ovarienne ont été définis afin d'éviter cette complication. Cependant, rappelons que, dans un tiers des cas, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut survenir sans qu'aucun facteur de risque n'ait été identifié [1]. Il y a encore quelques années, la survenue d'une hyperstimulation ovarienne en cours de protocole de FIV conduisait à une modification des pratiques afin de limi-

Fertilité

ter les risques d'aggravation, ce qui avait un impact négatif direct sur les taux de succès. Ainsi, le praticien préférerait diminuer les doses de gonadotrophines, voire les arrêter (*coasting*), et pouvait même être amené à annuler le cycle de stimulation en cours ou le transfert embryonnaire initialement prévu à cause des risques pour la patiente. En effet, le déclenchement de l'ovulation par hCG ou la survenue d'une grossesse (en cas de transfert frais) majoreraient la gravité du syndrome d'hyperstimulation ovarienne déjà existant.

>>> Le second effet négatif connu de la stimulation ovarienne est son impact sur l'endomètre. L'hyperestrogénie (supérieure à 2500 pg/mL) secondaire à la stimulation ovarienne a un effet délétère sur la réceptivité de l'endomètre par diminution de la durée d'ouverture de la fenêtre implantatoire. Elle est à l'origine d'une avance de maturation endométriale et a donc un effet négatif sur l'implantation lors d'un cycle avec un transfert embryonnaire frais [2]. De même, l'élévation du taux de progestérone en fin de stimulation a également un impact délétère sur l'endomètre car il déplace la fenêtre implantatoire, ce qui entraîne une asynchronie entre la muqueuse et l'embryon. Rappelons que l'impact négatif de ces modifications hormonales semble se limiter à l'endomètre seulement, mais sans effet déterminant sur la qualité ovocytaire et embryonnaire.

Comment éviter ces effets délétères de la stimulation ovarienne ?

Ces dernières années, les équipes ont cherché le moyen de diminuer, voire supprimer le risque de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, tout en continuant à stimuler à des doses suffisamment fortes pour un bon recrutement folliculaire.

L'utilisation de l'agoniste de la GnRH (triptoréline) pour déclencher l'ovula-

tion a permis de modifier les pratiques car elle offre de nombreux avantages, ce qui fait que ce type de déclenchement est de plus en plus répandu, au détriment de l'hCG. Cependant, son utilisation n'est pas possible dans les protocoles avec blocage par agoniste de la GnRH (quotidien ou retard), elle ne l'est donc que dans les protocoles avec blocage par antagoniste de la GnRH (ganirelix, cétrorélix) [3].

Si on utilise l'agoniste de la GnRH (triptoréline 0,1 mg, 2 ampoules en sous-cutané) comme déclencheur de l'ovulation, c'est qu'il est aussi efficace que l'hCG pour le déclenchement de l'ovulation en termes d'ovocytes matures et de qualité embryonnaire. Il présente aussi l'énorme avantage de supprimer le risque d'hyperstimulation même avec des taux très élevés d'estradiol en fin de stimulation [4].

Le mécanisme d'action de l'agoniste de la GnRH est différent de celui de l'hCG : il génère une décharge endogène de LH et de FSH par l'hypophyse (effet *flare-up* 24 à 36 h après l'injection d'agoniste). Cette décharge mime ainsi le pic physiologique ovulatoire, ce qui assure la maturation folliculaire finale, la reprise de la méiose des ovocytes et l'ovulation [5]. Ce procédé s'apparente donc plus à la physiologie que le déclenchement par hCG. Cependant, la durée du pic de LH endogène induit par l'agoniste est plus courte

que celle du pic de LH naturel ou de l'effet LH induit par une injection d'hCG (**fig. 1**). Cela explique la très rapide lutéolyse qui suit le déclenchement par agoniste et donc l'insuffisance lutéale à l'origine d'un plus faible taux de grossesse par défaut d'implantation [2, 4, 6]. Ainsi, les conséquences de cette différence de demi-vie de la LH sont positives, d'un côté, car le risque d'hyperstimulation ovarienne est quasi nul, mais négatives, d'un autre côté, à cause de l'insuffisance lutéale responsable de la chute des taux de grossesse en cas de transfert embryonnaire frais. Les recommandations actuelles sont donc de ne pas réaliser de transfert frais dans ce cas, mais de congeler l'intégralité de la cohorte embryonnaire (*freeze all*) et de différer le transfert embryonnaire sur un autre cycle.

L'utilisation d'un protocole antagoniste et déclenchement par agoniste de la GnRH permet de pouvoir congeler toute la cohorte embryonnaire et donc de désynchroniser la stimulation ovarienne du transfert embryonnaire. L'impact négatif de la stimulation sur l'endomètre est donc supprimé puisque le transfert embryonnaire est, dans ce cas, différé à un autre cycle non stimulé. Cette pratique récente a un double avantage puisqu'elle permet également d'éviter l'hyperstimulation ovarienne non contrôlée. Ainsi, le choix des doses de gonadotrophines n'est

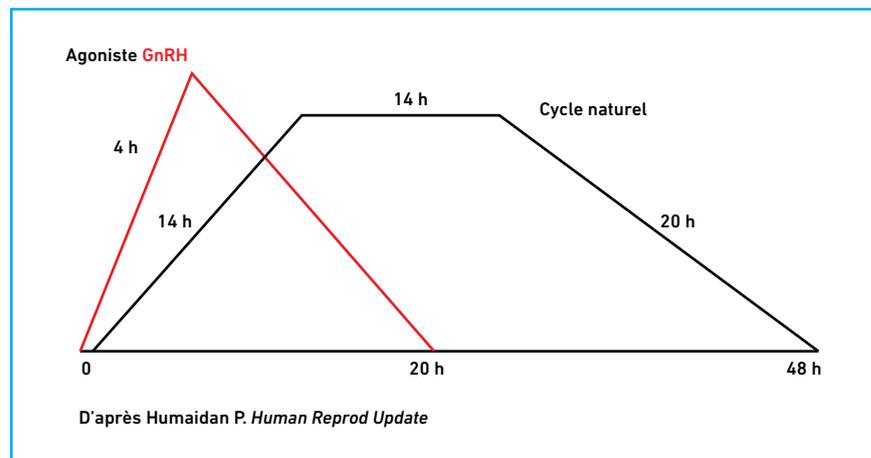


Fig. 1 : Pic de LH dans la stimulation par agoniste GnRH comparativement au cycle naturel.

dorénavant plus limité par la peur du clinicien que la patiente fasse une hyperstimulation entravant le bon déroulement de la stimulation et diminuant ainsi les taux de grossesse.

Pourquoi ne pas avoir utilisé le déclenchement par agoniste de la GnRH bien avant ?

Il est vrai que cette pratique n'est pas nouvelle, puisqu'elle était déjà développée dans les années 1990, quoique peu utilisée à cette période [7].

Le déclenchement par agoniste seul avec congélation de l'intégralité de la cohorte embryonnaire n'est aujourd'hui envisageable en routine que grâce aux progrès techniques récents apportés par la vitrification embryonnaire (méthode de congélation ultra rapide des embryons). Cette méthode, autorisée en France depuis fin 2010, permet de garantir une bien meilleure survie des embryons lors de leur décongélation par rapport à la technique de congélation lente utilisée précédemment. Le taux de survie embryonnaire avoisine les 100 %. Les bénéfices de la vitrification sont démontrés dans de nombreuses études à tous les stades embryonnaires, du stade zygote au blastocyste en passant par le stade de clivage précoce [8]. Le bénéfice le plus marqué concerne le stade J5, comme le montre l'équipe de Mukaida [9].

De nombreuses études ont comparé les taux de succès après transfert embryonnaire frais et congelé. Les taux d'implantation et de grossesse évolutive sont significativement augmentés après transfert d'embryons congelés en comparaison avec les embryons frais, en particulier pour les blastocystes. Prenons comme exemple les conclusions de l'équipe de Zhu [10] qui rapporte des taux d'implantation de 55,1 % après transfert de blastocystes congelés *versus* 37 % après transfert de blastocystes frais. De même, Shapiro [11] retrouve un taux d'implantation de 70,8 % après transfert

de blastocystes congelés et 38,9 % après transfert de blastocystes frais.

Quelques points négatifs sont tout de même à prendre en considération dans la pratique du *freeze all*. Les biologistes rapportent un risque de 10 à 15 % d'échec de culture, c'est-à-dire la possibilité de ne pouvoir congeler aucun embryon. Dans ce cas, aucun transfert ne pourra avoir lieu, ce qui a des conséquences psychologiques non négligeables pour le couple. Cependant, on peut s'interroger sur le fait de savoir si cette "perte embryonnaire" représente réellement une perte de chance pour le couple. En effet, on peut penser qu'un embryon n'ayant finalement pas le potentiel pour être congelé, malgré des conditions de culture maîtrisées, n'aurait probablement pas conduit à une grossesse s'il avait été transféré frais. Par ailleurs, les coûts inhérents à cette pratique sont également un facteur à prendre en compte dans les pratiques.

Par ailleurs, rappelons que l'agoniste de GnRH peut également être utilisé en association avec l'hCG pour le déclenchement de l'ovulation dans les protocoles antagonistes. Ce double déclenchement n'est, bien sûr, pas indiqué pour les patientes présentant un risque d'hyperstimulation ovarienne. Il serait particulièrement indiqué chez les "pauvres répondeuses" avec une augmentation du nombre d'ovocytes recueillis, du nombre d'ovocytes matures et du taux d'implantation [12]. Certaines équipes utilisent même le double déclenchement pour toutes les patientes, hormis celles prévues pour un *freeze all* à cause d'un risque d'hyperstimulation ovarienne.

Qu'en est-il du devenir obstétrical et périnatal après transfert d'embryons congelés ?

Pour rappel, la littérature rapporte une augmentation des risques obstétricaux après stimulation ovarienne suivie

d'un transfert frais. Ainsi, il semble y avoir de façon significative davantage de prééclampsie, de retard de croissance intra-utérin, de décollement placentaire, de prématurité, de petit poids de naissance et de mortalité périnatale [13]. L'hypothèse avancée serait un défaut de placentation secondaire aux dérèglements hormonaux suite à la stimulation ovarienne. En effet, cette différence n'est pas retrouvée après transfert d'embryons frais ou congelés chez les patientes ayant bénéficié d'un don d'ovocytes, donc sans stimulation ovarienne préalable [14].

En ce qui concerne les données à ce sujet après les transferts d'embryons congelés, elles sont rassurantes puisqu'il semble y avoir moins de complications obstétricales qu'après un transfert frais. De nombreuses équipes ont comparé les risques obstétricaux dans les deux cas. Citons une méta-analyse qui rapporte une diminution significative, après transfert d'embryons congelés, de la prématurité, des hypotrophies, des décollements placentaires et de la mortalité périnatale [15]. Par ailleurs, plusieurs études récentes castémoin sur de larges cohortes d'enfants concordent pour attester que la cryopréservation embryonnaire n'altère pas les paramètres de santé à la naissance. Néanmoins, ces études soulignent un poids moyen des enfants à la naissance de plus de 100 g comparé à celui des d'enfants issus de transferts frais, ainsi qu'un pourcentage d'enfants macrosomes significativement plus élevé.

Quelles patientes sont concernées par ce type de protocole ?

Au vu de tous ces résultats, le protocole antagoniste avec déclenchement par agoniste et congélation de toute la cohorte embryonnaire pour transfert décalé est de plus en plus utilisé depuis quelques années. En effet, de nombreuses études sont consacrées au

Fertilité

POINTS FORTS

- La stimulation ovarienne a des effets délétères sur l'endomètre.
- L'hyperstimulation ovarienne, secondaire aux injections de gonadotrophines, est un effet souhaité en FIV, mais le risque est qu'elle devienne non contrôlée avec survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Les progrès récents de la cryobiologie ont fait modifier les pratiques en procréation médicale assistée et les résultats de la vitrification embryonnaire, en termes de taux d'implantation et de l'état de santé des enfants, sont très encourageants.
- L'idée aujourd'hui est de désynchroniser la stimulation ovarienne du transfert embryonnaire afin d'optimiser ces deux phases et donc d'augmenter les taux de grossesse tout en diminuant nettement les risques d'hyperstimulation ovarienne.

déclenchement de l'ovulation par agoniste et cherchent à obtenir les meilleurs taux de grossesse sans survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Initialement, seules les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, donc à risque de faire une hyperstimulation ovarienne non contrôlée, étaient candidates pour ce type de protocole.

Actuellement, les indications s'étendent et concernent un grand nombre de patientes, même celles n'appartenant pas à un groupe à risque d'hyperstimulation ovarienne. L'un des grands axes aujourd'hui est de dissocier la stimulation ovarienne et le recueil ovocytaire du transfert embryonnaire. Parmi les nouvelles indications retenues, citons les patientes suivies pour échec d'implantation [16, 17]: Magdi *et al.* rapportent, dans ce groupe de patientes, un taux d'implantation de 38,4 % après transfert de blastocystes vitrifiés versus 20,7 % après transfert de blastocystes frais. La littérature évoque également comme indications intéressantes l'âge maternel avancé, le taux élevé de progestéronémie en fin de stimulation, l'endométriopie. Et les indications pourraient s'élargir encore.

Conclusion

Le déclenchement de l'ovulation par agoniste de la GnRH est un outil intéressant dans les protocoles antagonistes. Devant ces résultats très prometteurs de la vitrification embryonnaire, nous avons vu que de nombreuses patientes sont concernées par le *freeze all*. Il faut aujourd'hui raisonner en deux temps : – dans un premier temps, privilégier le recrutement folliculaire avec une stimulation adaptée afin d'obtenir un nombre suffisant d'ovocytes et donc d'embryons ; – dans un second temps, privilégier la qualité de l'endomètre sur un cycle non stimulé.

La question pourrait se poser de proposer ce type de protocole à toutes les patientes en parcours de FIV.

BIBLIOGRAPHIE

1. DELVIGNE A. Symposium: update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. *Reprod Biomed Online*, 2009;19:33-42.

2. BODRI D, GUILLEN JJ, GALINDO A *et al.* Triggering with human chorionic gonadotropin or gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist treated oocytes donor cycles: finding of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril*, 2009;91:365-371.
3. HUMAIDAN P, BREDKJAER H, BUNGUM L. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*, 2005;20:1213-1220.
4. DAVENPORT MJ, VOLLENHOVEN B, TALMOR AJ. Gonadotropin-Releasing hormone-agonist triggering and a freeze-all approach: the final step in eliminating ovarian hyperstimulation syndrome? *Obstet Gynecol Surv*, 2017;72:296-308.
5. ITSKOVITZ-ELDOR J, KOL S, MANNAERTS B. Use of single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome : preliminary report: short communication. *Hum Reprod*, 2000;15:1965-1968.
6. ACEVEDO B. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonist does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril*, 2003;86:1682-1687.
7. QUENANN JT JR. Cryopreservation of all prezygotes in patients at risk of severe hyperstimulation does not eliminate the syndrome, but the changes of pregnancy are excellent with subsequent frozen-thaw transfers. *Hum Reprod*, 1997;12:1573-1576.
8. HESTERS L, ACHOU-FRYDMAN N, MANDELBAUM J *et al.* Vitrification embryonnaire: état des pratiques en France par les BLEFCO. *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:554-557.
9. MUKAIDA T, OKA C. Vitrification of oocytes, embryos and blastocysts. *Best Pract Res Clin Obstet Gyn*, 2012;26:789-803.
10. ZHU D, ZHANG J, CAO S *et al.* Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst cycles-time for a new embryo transfer strategy? *Fertil Steril*, 2011;95:1691-1695.
11. SHAPIRO BS, DANESHMAND ST, GARNER FC *et al.* Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation

- for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril*, 2011;96:344-348.
12. OLIVEIRA SA, CALSAVARA VF, CORTES GC. Final oocytes maturation in assisted reproduction with human chorionic gonadotrophin and gonadotrophin-releasing hormone agonist (Dual trigger). *JBRA Assist Reprod*, 2016;20:246-250.
13. KALLEN B, FINNSTROM O, NYGREN KG *et al.* In vitro Fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOB*, 2005;112:1529-1535.
14. KALRA SK, RATCLIFFE SJ, COUTIFARIS C *et al.* Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*, 2011;118:863-871.
15. MAHESHWRI A, PANDEY S, SHETTY A *et al.* Obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2012;98:368-377.
16. SHAPIRO BS, DANESHMAND ST, GARNER FC *et al.* Freeze all can be a superior therapy to another fresh cycle in patients with prior fresh blastocyst implantation failure. *Reprod Biomed Online*, 2014;29:286-290.
17. MAGDI Y, EL-DAMEN A, FATHI AM *et al.* Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy. *Fertil Steril*, 2017;118:72-77.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.