

Année 2019

Thèse N°227

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/10/2019

PAR

Mme Abbassi Lamiaa

Née le 30/11/1992 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Fécondation in vitro-Protocole antagoniste-Double déclenchement

JURY

Mr. A.SOUMMANI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Y. AIT BENKADOUR

Mr. Professeur de de Gynécologie-Obstétrique

L. BOUKHANNI

Professeur agrégé de Gynécologie-Obstétrique

Mme. B. FAKHIR

Professeur agrégée de Gynécologie-Obstétrique

Mme. A.BASSIR

Professeur agrégée de Gynécologie-Obstétrique

Mr. K. HAROU

Professeur agrégé de Gynécologie-Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا
تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي دِينِي
إِنِّي تَوَكَّلْتُ عَلَىٰكَ
وَإِنِّي مِنَ
الْمُسْلِمِينَ

سورة النمل





Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr.Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE EIMouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI ElOuafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

AMINE Mohamed	Epidémiologie– clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto–rhino–laryngologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMARRidouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto–rhino– laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio–Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	QAMOUSS Youssef	Anésthésie– réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino– laryngologie
EL ADIB AhmedRhassane	Anesthésie– réanimation	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation

EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Miriame	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE FadlMrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie

BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio– vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL MGHARI TABIBGhizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie– obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI FatimaEzzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie

CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL– AKHIRI Mohammed	Oto– rhino– laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organnique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAoui Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



Dédicaces



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 

الله

Je dédie ce travail

Au nom d'Allah, le Tout Puissant, le Clément, le Très Miséricordieux

Grâce à son aide, ce travail est achevé

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel j'ai bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, à qui je tiens à dire profondément et sincèrement merci.

*Aux meilleurs parents du monde, Qu'Allah vous protège, vous accorde une santé de fer et une longue vie, afin qu'ensemble nous jouissons du fruit de ce travail qui est le vôtre, et pour que je puisse vous rendre un minimum de ce je vous dois.
Merci ! Maman et Papa pour vos vaillantes bénédictions, merci pour m'avoir toujours soutenue et encouragée. Grâce à vous, j'ai pu réaliser mon rêve d'enfant.*

À la plus douce et merveilleuse de toutes les mamans

À la personne qui m'a tout donnée sans compter. Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblée avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir, de m'encourager et de prier pour moi durant toutes ces années d'études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Merci d'avoir toujours été là dans les instants faciles et difficiles, d'avoir fait tout ton possible pour que je puisse atteindre mon but.

Au plus précieux et sage de tous les papas

De tous les pères tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, tu as su m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité, de l'optimisme, et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tu as été et tu seras toujours, un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance, ta bonté, ta sagesse, ta justice et ton respect pour les autres. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

À mon cher petit frère Amine

Pour toute l'ambiance dont tu m'as entourée, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, pour l'amour infini qui nous unit et les souvenirs inoubliables qui ont jalonné notre enfance. À nos quelques querelles fraternelles qui ne sont que des preuves de notre complicité. Je te dédie ce travail. Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux.

À la mémoire de mon frère Adil

Tu nous as quittés trop tôt le Mardi 18 Avril 2017, Tu es, as été et sera toujours dans mon esprit et dans mon cœur, j'espère que du monde où tu es, tu seras fier de ce j'ai accompli. Je te dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

À mes chers et sacrés grands-parents maternels et paternels

Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci. Je vous aime énormément et je suis vraiment très fière d'être votre petite fille. Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

À mon très cher époux Younesse (MGA)

Les mots me manquent en ce jour de gloire pour exprimer tout l'amour et le soutien que tu m'as apportée pendant cette période de labeur. Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de stress, de souffrance et de démotivation. Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de couple. Tu resteras toujours ma source d'inspiration. En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu.

À ma tante Fatima et son époux

À tous mes oncles Abdellah, Houceïn, Rachid et leurs épouses

À mes cousins et cousines

qui n'ont jamais cessé d'être là pour moi et qui m'ont également permis d'arriver là où je suis, malgré la distance.

À mes beaux-parents : Lhaj Moha Benchoualet Lhajja Houria Allam

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert depuis mon mariage. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

À mon beau-frère Adil et son épouse Soumiya , À mon adorable belle-sœur Noura et son mari Driss et leurs enfants : Rayan ,Yanisse, Hiba, Lina et Sara.

Merci de m'avoir accueillie parmi vous. Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime.

À ma chère tata Latifa

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour toi. Je te remercie pour tes prières et ton support. J'ai le grand plaisir de dédier à toi ce modeste travail. Que Dieu t'apporte bonheur, santé et satisfaction.

À mes chères meilleures amies Sarah Naït et BasmaChiheb

Vous avez toujours été là pour moi, votre présence chaleureuse et bienveillante, qui a toujours su me faire du bien. Vous me connaissez mieux que quiconque et c'est réciproque. Vous avez mérité et méritez toujours dignement le titre de meilleures amies.

À Imane Shabi (Imanou) et ses merveilleux parents

Merci à leur gracieuse fille pour sa disponibilité et son aide à chaque que je faisais appel à elle.

À kenza El Bazi (Kiki) et son tout gentil fiancé Ayman Ismaïl

pour leur indulgence et leur serviabilité. Puissent la joie et le bonheur venir et rester avec vous dans votre nouvelle vie à deux.

À Imane Fetoui (Minnie) et Inssaf El Ouafy (Nessy)

Merci de toujours trouver les mots pour me faire rire ou me consoler de mes peines, vous êtes tout simplement les personnes qui m'écoutent et ne me jugent pas.

À Basma Oumaloul

Mes remerciements ne pourront jamais égaler ton grand cœur qui m'a apportée du soutien au moment où j'avais besoin d'aide. Notre amitié fait partie des choses que je ne veux jamais voir changer.

À mon groupe 1

J'ai eu le plaisir de vous avoir côtoyées. Vous êtes des personnes qui ont toujours rendu l'environnement de travail agréable. Merci pour votre solidarité et complicité. Vos prochains collègues auront beaucoup de chance.

À

ma douce et charmante gynécologue Docteur Farah Majdi

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour ton écoute et ta générosité extrêmes. J'espère que tu trouveras à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

À tous mes enseignants depuis la maternelle jusqu'à mon cursus universitaire

Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais depuis toujours de vous honorer.



Remerciements



À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE, MONSIEUR SOUMMANI
ABDERRAOUF

**PROFESSEUR D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR DE GYNECOLOGIE-
OBSTETRIQUE ET CHEF DU SERVICE DE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE DU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH.**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Pour les enseignements que vous nous avez prodigués au cours de nos études. C'est à vos côtés que j'ai compris ce que rigueur et précision voulaient dire. Je vous remercie également pour votre accueil chaleureux à chaque fois que j'ai sollicité votre aide, ainsi que pour vos multiples encouragements
Hommage respectueux.

**À MON MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE, MONSIEUR AIT BENKADDOUR
YASSIR**

**PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR DE GYNECOLOGIE-
OBSTETRIQUE AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH.**

Pour l'honneur et la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de diriger et d'encadrer ce travail doctoral, vous m'avez encadrée tout au long de cette thèse et partagé avec moi vos brillantes intuitions. Que vous soyez aussi remercié pour votre gentillesse et pour les nombreux encouragements que vous m'avez prodigués. Votre apport au cours de l'élaboration de cette thèse a été d'une qualité inestimable. J'aimerais également vous dire à quel point j'ai apprécié votre disponibilité permanente et votre respect des délais serrés de relecture des documents que je vous ai adressés. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral. Votre souci du travail bien fait m'a beaucoup éclairée dans la réalisation de ce travail. Ce travail est bel et bien le vôtre.

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR BOUKHANNI LAHCEN
PROFESSEUR AGREGÉ DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Permettez-nous cher maître de vous exprimer notre profond respect et sincère gratitude.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME BASSIR AHLAM
PROFESSEUR AGREGÉE DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH

*C'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de
siéger dans ce jury.*

*C'est ici l'occasion pour nous de vous rendre hommage, vous dire combien de fois
nous avons été séduit par la qualité de votre enseignement et la douceur avec
laquelle vous traitez vos patientes.*

Veillez accepter chère maître, l'expression de nos sincères remerciements.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME FAKHİR BOUCHİRA
PROFESSEUR AGREGÉ DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce
travail. Vous êtes une femme de science et un médecin attentive au bien-être de ses
patientes. C'est avec sincérité que nous exprimons notre admiration pour le
professeur, mais aussi pour la femme que vous êtes. Nous avons pu au cours de
notre stage d'externat passer sous votre direction, apprécier vos qualités
humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques. Veillez trouver
dans ce travail, chère maître, l'expression de notre estime et de notre
considération.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR HAROU KARAM
PROFESSEUR AGREGÉ DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH

*Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles vous
avez accepté de juger ce travail. Nous avons eu le privilège de travailler sous
votre direction et avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a
reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre
probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous ont
toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.*

*Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous prions cher maître,
d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.*

À NOTRE MAÎTRE MONSIEUR AMINE MOHAMED
PROFESSEUR D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN MÉDECINE
COMMUNAUTAIRE ET ÉPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE
À LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Aucune expression ne saurait témoigner de ma gratitude et de la profonde estime que je porte à votre personne. Votre aide et encadrement à la réalisation de ce travail était d'un grand apport. Veuillez accepter, Professeur, l'expression de mes remerciements les plus distingués.

À DOCTEUR DOUAZI ACHRAF, DOCTEUR OUSSAMA RACHID ET DOCTEUR
NOURA HACHMANE
RÉSIDENTS AU SERVICE DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH

Je vous remercie pour votre assistance technique, votre disponibilité et pour toutes les lumières que vous avez toujours bien voulu m'apporter. Recevez ici l'expression de mon profond respect et reconnaissance.



Liste des abréviations



Liste des abréviations :

PMA	:	Procréation médicalement assistée
FIV	:	Fécondation in vitro
IUI	:	Insémination intra utérine
IA	:	Insémination intra utérine
GnRH	:	Gonadotropin releasing hormone ou Gonadolibérine
GnRHa:		Agoniste de la GnRH
hCG	:	Humanchorionicgonadotropin
rhCG	:	hCG recombinante
FSH	:	Hormone folliculo-stimulante
CFA:		Compte follicules antraux
AMH:		Hormone anti-müllérienne
IMC	:	Indice de masse corporelle
βhCG	:	Béta hCG
HSG	:	Hystérosalpingographie
GEU	:	Grossesse extra utérine
OPK	:	Ovaires micropolykystiques
ATCD	:	Antécédent
DIU	:	Dispositif intra utérin
OATS	:	Oligo-asthéo-tératospermie
HMG	:	Human menopausal gonadotropin
SHO	:	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
FCS	:	Fausse couche spontanée
FIVNAT	:	Fécondation in vitro nationale
LH	:	Hormone lutéinisante
hCGu	:	Gonadotrophine chorionique urinaire
SDRA	:	Syndrome de détresse respiratoire aigüe
E2	:	Oestradiolémie
IM	:	Intramusculaire

Gsse	:	Grossesse
CL	:	Corpus luteum
P	:	Progestérone
UI	:	Unité internationale
%	:	Pourcentage
Nb	:	Nombre
Moy	:	Moyenne
NS :		Non significatif
NE	:	Non exploré



Plan



MATERIELS ET METHODES	4
RESULTATS	10
I. Données épidémiologiques générales :	11
II. Description de la population:	11
1. Description de la population féminine :	11
2. Description de la population masculine :	13
III. Antécédents gynécologiques	14
IV. Type de contraception :	15
V. Tabagisme :	15
VI. Histoire de l'infertilité :	16
1. Type de l'infertilité :	16
2. Durée de l'infertilité :	17
VII. Rang de tentatives :	17
VIII. Indications de la FIV :	18
IX. Indice de masse corporelle :	20
X. Compte folliculaire antral (CFA) :	21
XI. Résultats globaux des cycles :	21
1. Type de protocole de stimulation	21
2. Produit et Dosetotale de stimulation :	21
3. Monitoring de la stimulation :	23
4. Prise de l'anti-Œstrogène (Létrozole®) :	24
5. Durée de stimulation :	24
6. Déclenchement de l'ovulation :	25
a) Produit et dose de déclenchement :	25
b) Nombre des follicules le jour du déclenchement :	25
7. Transfert Embryonnaire :	26
XII. Résultats biologiques des cycles :	27
XIII. Taux de succès :	29
XIV. Pronostic de grossesse :	29
XV. Complications en FIV :	30
XVI. Résultats récapitulatifs :	30
1. Caractéristiques générales de la population :	30
2. Résultats de la population :	31
DISCUSSION	32
I. Rappel sur les protocoles de stimulation en FIV :	33
1. Stimulation Ovarienne :	34
1.1 Protocole long :	35
1.2 Protocole court :	36
a) Protocole court agoniste :	36
b) Protocole court agoniste :	37
2. Monitoring Ovarien	38
II. Déclenchement de l'ovulation :	39
1. Indications du double déclenchement :	41

1.1/Double Déclenchement et SHO :	41
1.2/Double Déclenchement et Maturation Ovocytaire :	42
2. Double déclenchement vs Déclenchement simple :	46
2.1/ Données démographiques :	46
2.2/Données cliniques et paracliniques :	48
2.3/Résultats :	52
a) Nombre d'ovocytes et d'embryons :	52
b) Taux de grossesse et de FCS :	55
CONCLUSION	66
ANNEXES	68
RESUMES	78
BIBLIOGRAPHIE	85



Introduction



Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Devenir parent est un désir indéniable de l'être humain. Partout dans le monde, l'infertilité touche 10% à 15% des couples. (1)

La procréation est un problème très spécifique de la santé publique. Elle est le passage d'une génération à la suivante. Elle est vécue comme un droit, un choix, une liberté dans certains pays alors qu'elle est régulée dans d'autres.(2)

L'infertilité se définit comme l'incapacité, pour un homme, une femme ou un couple, d'obtenir une naissance (vivante) souhaitée. Autrement dit, un couple est considéré comme infertile s'il n'a pas pu concevoir d'enfant après 12 mois de rapports sexuels non protégés (certains auteurs prolongent le délai d'obtention de la grossesse à deux ans) (3) (4) L'étiologie est féminine (tubaire, utérine, endométriose, ovulatoire...) dans 30% des cas, masculine dans 20% des cas et mixte dans 40% des cas. L'infertilité reste inexpliquée dans environ 10% des cas.(5) Il est généralement admis que la plupart des couples qui reçoivent un diagnostic d'infertilité vivent une certaine détresse et cette dernière est vécue comparablement à un deuil.(6) (7) (8) La procréation médicalement assistée (PMA) est donc venue révolutionner les choses et proposer des solutions à ce problème.

La PMA, souvent considérée à tort comme un ensemble de techniques, est une médecine de l'infertilité récente où l'histoire médicale de chaque couple est examinée en équipe pluridisciplinaire afin de leur proposer la prise en charge la plus adaptée. Selon la définition du code français de la santé publique : « c'est l'ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel... ». Cette définition exclut donc tout acte qui ne comporte pas une manipulation des gamètes hors du corps humain, et en particulier les stimulations ovariennes simples, notamment par le citrate de clomiphène, très utilisées comme traitement de première intention de l'infertilité du couple. (9) (10) (11)

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

La PMA n'est pas synonyme de la FIV. La FIV fait partie des techniques de PMA à côté de l'insémination intra utérine (IIU) ou artificielle. Alors que l'insémination artificielle (IA) consiste à injecter un échantillon de sperme dans l'utérus de la patiente, la fécondation in vitro (FIV) revient au contraire à mettre en contact l'ovocyte et le spermatozoïde hors de l'utérus.

Devenue courante avec 4 millions d'enfants nés suite à une assistance médicale à la procréation, (12) (13) toutefois cette technique ne garantit pas toujours le succès comme le pense la majorité. Le succès peut être optimisé par l'adoption d'une approche individualisée à chaque couple ainsi que le contrôle de la stimulation ovarienne par le bon choix du protocole, l'ajustement des doses afin d'éviter les complications, mais par-dessus tout, le nombre d'ovocytes matures obtenus. Parmi les choses proposées pour augmenter le nombre d'ovocytes matures, on retrouve l'augmentation des doses, l'utilisation de la LH, la maturation in vitro et enfin le double déclenchement. (14)

Il y a quelques années, la FIV était l'apanage du secteur privé au Maroc ; actuellement on note l'implication du secteur public en particulier le CHU Mohamed VI de Marrakech à travers la création du centre d'assistance médicale à la procréation.

A la lumière de ces données, notre étude a donc pour objectif principal de démontrer l'intérêt du double déclenchement par GnRH+hCG dans la fécondation in vitro comparé au déclenchement simple par hCG seulement, autrement dit, d'évaluer si le double déclenchement est plus efficace que l'hCG, conventionnellement utilisée pour obtenir un plus grand nombre d'ovocytes matures, d'embryons utilisables au troisième jour et de grossesses, et ceci en se basant sur l'analyse des résultats des patientes ayant fait la FIV au sein du service de PMA du CHU Mohamed 6 de Marrakech pendant ces dernières années à partir de l'année 2017.



Matériels et Méthodes



I. Type de l'étude :

Etude cas témoins à recueil rétrospectif.

II. Objectif de l'étude :

Démontrer l'intérêt du double déclenchement dans la FIV au centre de PMA du CHU

Mohamed 6 Marrakech.

III. Population cible :

Notre étude a inclut 51 couples infertiles recrutés durant la période 2017–2019.

IV. Critères d'inclusion :

Toutes les femmes ayant bénéficié d'une FIV au centre de PMA suivant le protocole antagoniste.

Deux groupes de patientes ont été constitués :

- un groupe « cas » ou « étude » constitué de 17 patientes ayant subi un double déclenchement.
- un groupe « témoin » constitué de 34 patientes ayant subi un déclenchement simple.

V. Critères d'exclusion :

Ont été exclues les femmes ayant bénéficié d'une FIV suivant un protocole long ; avec des cycles abandonnés ; à dossiers incomplets et injoignables au téléphone.

VI. Protocole de stimulation et de déclenchement :

Toutes les patientes bénéficiaient d'une stimulation ovarienne par des doses initiales flexibles de FSH recombinantes comprises entre 150 et 300UI/j à partir du premier jour du cycle.

La dose initiale était déterminée en fonction de la réserve ovarienne (CFA, bilan hormonal à J2 ou J3, AMH) et de l'IMC. La dose était secondairement réajustée en fonction de la croissance folliculaire, monitorée par l'échographie endo-vaginale, essentiellement en réduisant les doses en cas de réponse excessive.

À J6 du cycle ou dès qu'un follicule mesurait 14 mm de grand axe ou/ et le taux d'œstradiol atteignait la valeur de 200 pg/mL, 0,25mg d'antagoniste de GnRH était introduit.

Le déclenchement était décidé, lorsqu'il y avait ≥ 3 follicules de 16–17mm ainsi que plus de 50% des follicules avec un diamètre ≥ 16 mm, et était réalisé par une ampoule de 250mg d'hCG recombinante dans le groupe témoin et d'hCG+ 0,1mg de Triptoréline (2 ampoules en sous-cutané) dans le groupe d'étude.

La ponction ovocytaire avait lieu 36 heures plus tard sous anesthésie locale ou générale.

Le transfert d'embryons était réalisé 2 à 3 jours après la ponction ovocytaire.

En fonction de leur qualité, les embryons surnuméraires étaient cryopréservés.

14 jours après la ponction ovocytaire, les patientes réalisaient un dosage de β hCG plasmatique quantitatif.

VII. Variables étudiées :

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

- ✚ Âge du couple (femme et conjoint)
- ✚ Tabagisme féminin et masculin
- ✚ Durée d'infertilité en années
- ✚ Type d'infertilité féminine : primaire ou secondaire
- ✚ IMC des patientes
- ✚ Bilan féminin (échographie et CFA, HSG, Taux de FSH et AMH, sérologies ..)
- ✚ Bilan masculin (Spermogramme, Spermoculture, Sérologies, Echo testiculaire, Caryotype, Biopsie testiculaire...)
- ✚ Indication de la FIV : infertilité tubaire, endométriose, infertilité masculine, infertilité inexpliquée, dysoovulations, autres...
- ✚ Bilan de l'infertilité : Imagerie (échographie, CFA ,Hystérosalpingographie...), bilan biologique (dosages hormonaux, spermogramme, spermoculture , sérologies ...) , explorations chirurgicales (coéloscopie ,hystéroscopie...)
- ✚ Produits de stimulation utilisés
- ✚ Durée de stimulation en jours
- ✚ Posologie du produit utilisé
- ✚ Diamètre du plus grand follicule le jour du déclenchement
- ✚ Timing des échographies
- ✚ Jour d'introduction de l'antagoniste de la GnRH
- ✚ Prise, posologie et durée de l'anti-Œstrogène
- ✚ Produit et posologie utilisés pour le déclenchement

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

- ✚ Nombre des follicules le jour du déclenchement
- ✚ Diamètre des follicules le jour du déclenchement
- ✚ Nombre total d'ovocytes recueillis
- ✚ Nombre d'ovocytes matures
- ✚ Nombre d'embryons à J3 et à J5
- ✚ Nombre d'embryons transférés
- ✚ Grossesse
- ✚ Pronostic de la grossesse

VIII. Recueil et saisie des données :

Les données de l'étude ont été collectées à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie remplie à partir des dossiers archivés au centre de PMA et saisis. (Voir annexes 3)

IX. Méthodes d'analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur le logiciel SPSS version 23.

Nous avons ensuite procédé à l'analyse descriptive et analytique des données. Lors de cette étape nous avons procédé au calcul des pourcentages et des effectifs pour les variables qualitatives et au calcul des moyennes pour les variables quantitatives.

X. Aspects réglementaires :

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Le recueil des données du couple s'est fait dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité de l'information, et après avoir pris l'autorisation de l'administration pour l'exploitation des données.



Résultats



I. Données épidémiologiques générales :

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Durant toute l'année de l'étude, 51 couples recrutés ont bénéficié de fécondation in vitro.

Les cycles entretenus ont adopté dans 68% le déclenchement simple comme protocole de déclenchement et dans 32% le double déclenchement. (Figure 1)

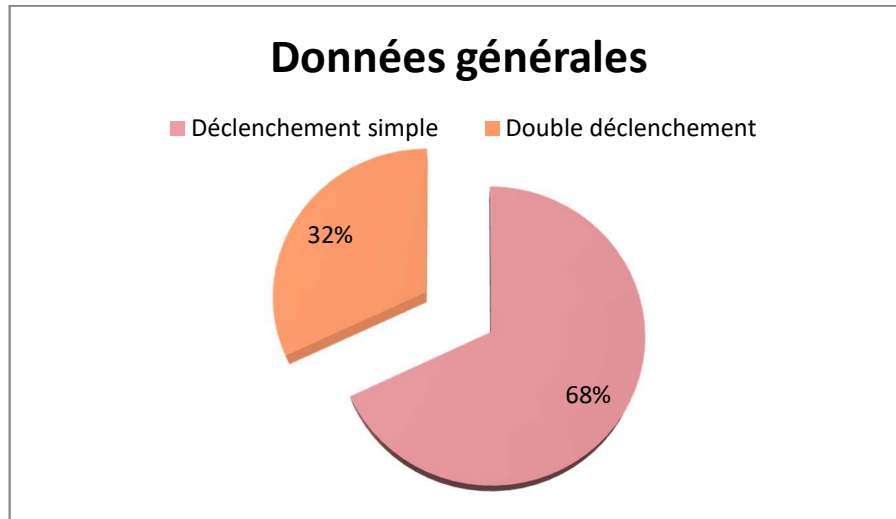


Figure1: Données générales

II. Description de la population:

1. Description de la population féminine :

L'âge moyen des patientes était de 32,2 ans avec des extrêmes allant de 21 et 41 ans.

La population féminine décrite a été répartie par tranche d'âge et représentée sur la Figure 2.

Les femmes âgées de moins de 35 ans avaient une participation de 66%. Les patientes âgées de plus de 35 ans sans dépasser les 40 ans ont représenté 26% ; 8% plus de 40 ans et 0% au-delà de 45 ans. (Tableau 1)

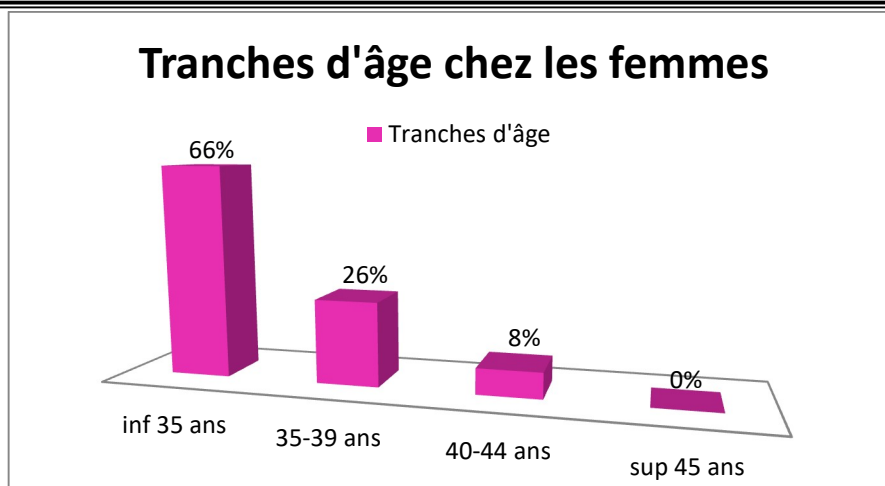


Figure 2: Description de la population féminine en FIV

Tableau I : Description de la population féminine en FIV selon les tranches d'âge

Tranche d'âge (année)	Nb	%
< 35 ans	33	66%
35-39 ans	13	26%
40-44 ans	4	8%
> 45 ans	0	0%
Âge moyen (année)	32,2	

En terme d'âge, il n'existe pas de différence significative entre le groupe d'étude (double déclenchement) et le groupe témoin (déclenchement simple) chez la population féminine ($p=0,08$). (Tableau 2)

Tableau II : Âge des femmes dans les deux groupes

	Double Déclenchement	Déclenchement Simple	P
Âge des femmes	34,2 +/- 5,4	31,4 +/- 5,1	0,08

2. Description de la population masculine :

L'âge moyen des conjoints était de 38,9 ans avec une médiane de 40 ans et des extrêmes allant de 26 et 60 ans.

Les conjoints âgés entre 35 et 39 ans représentaient un taux de 22%, 28% entre 40 et 44 ans et 26% >45 ans. Quant au pourcentage de ceux qui ne dépassaient pas les 35 ans, il était de 24%. (Figure 3) (Tableau 3)

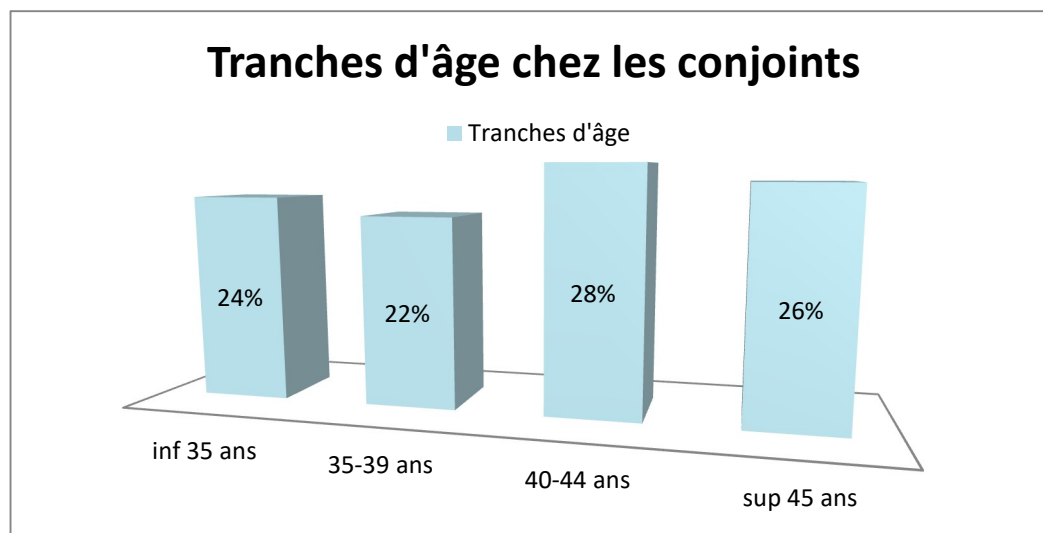


Figure 3: Description de la population masculine en FIV

Tableau III : Description de la population masculine en FIV selon les tranches d'âge

Tranches d'âge (année)	Nb	%
< 35 ans	12	24%
35-39 ans	11	22%
40-44 ans	14	28%
> 45 ans	13	26%
Âge moyen (année)	38,9	

En terme d'âge, il n'existe pas de différence significative entre le groupe d'étude (double déclenchement) et le groupe témoin (déclenchement simple) chez la population masculine également ($p=0,27$). (Tableau 4)

Tableau IV : Âge des conjoints dans les deux groupes

	Double Déclenchement	Déclenchement Simple	P
Âge des conjoints	42,2 +/- 7,6	39,7 +/- 7,9	0,27

III. Antécédents gynécologiques

Parmi les candidates recrutées, 10% avaient un ATCD de GEU, 22% avaient déjà subi une FIV, 22% une insémination, 2% avaient une endométriose, 4% un syndrome des OPK, 2% une môle hydatiforme, 2% souffraient d'une malformation utérine, 2% avaient été opérées pour myomectomie, 4% pour kystectomie et 2% pour reperméation tubaire et enfin 2% d'entre elles avaient un polype. Tandis que 46% de nos candidates n'avaient aucun ATCD gynécologique. (Figure 4)

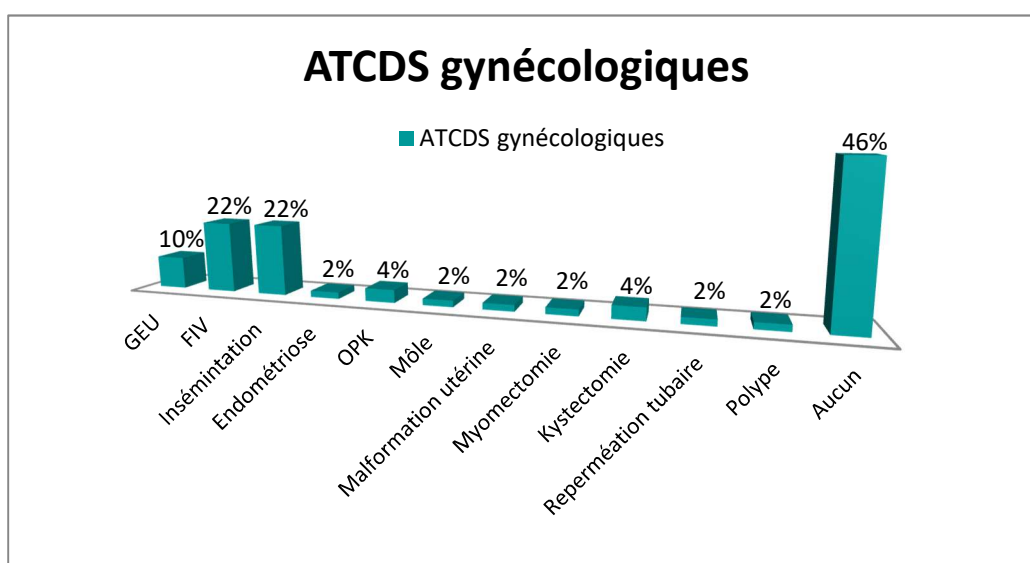


Figure 4 : Antécédents gynécologiques des femmes

IV. Type de contraception :

60% des femmes n'utilisaient aucun moyen de contraception, 40% étaient sous contraceptifs oraux, alors qu'aucune des femmes n'a adopté de contraception injectable ou de DIU. (Figure 5)

La durée moyenne de contraception était de 6 mois avec des extrêmes allant de 1 mois et 24 mois.

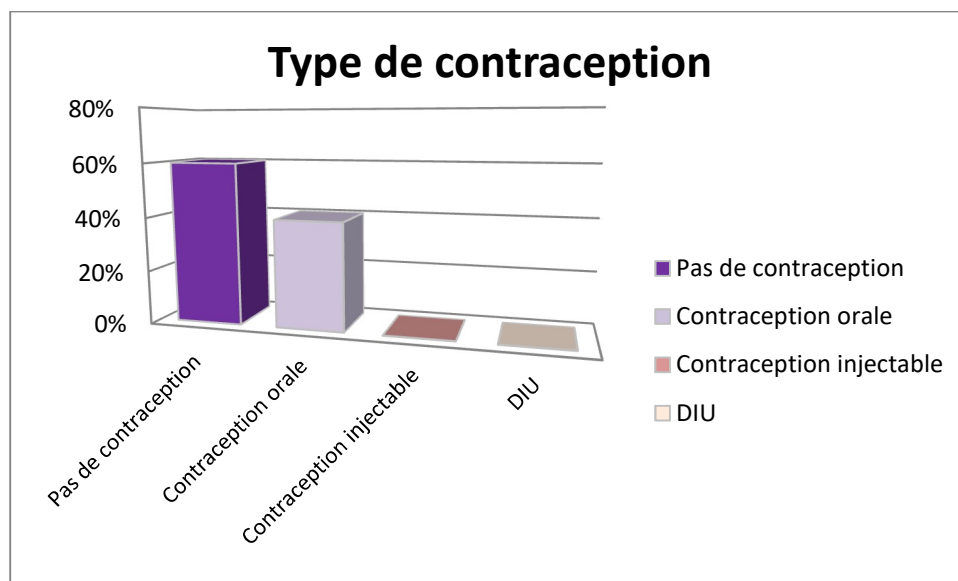


Figure 5 : Description de la contraception chez les femmes

V. Tabagisme :

Dans notre série, 28% des couples sont exposés au tabagisme. Le tabagisme actif intéressait dans la totalité des cas la population masculine. Ceci dit que 28% des femmes étaient des fumeuses passives. (Figure 6)

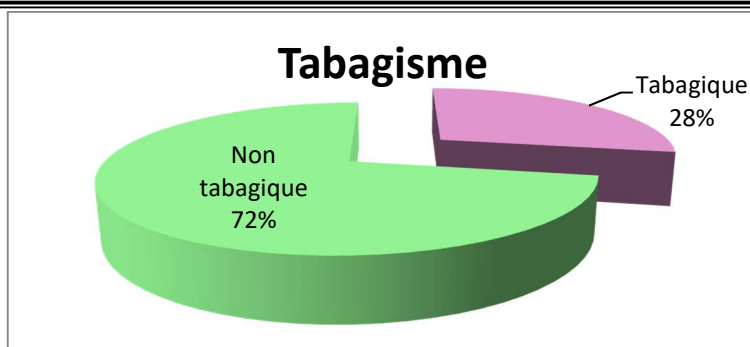


Figure 6 :Exposition tabagique chez les couples

Concernant le tabac, le pourcentage de tabagisme actif était nul chez la population féminine, tandis que le pourcentage de tabagisme passif était de 11,8% dans le groupe d'étude et de 38,2% dans le groupe témoin. (Tableau 5)

Tableau V: Exposition tabagique dans les deux groupes

	Double Déclenchement	Déclenchement Simple
Tabagisme actif	0 (0%)	0 (0%)
Tabagisme passif	2 (11,8%)	13 (38,2%)

VI. Histoire de l'infertilité :

1. Type de l'infertilité :

Parmi les couples infertiles, 76% présentaient une infertilité primaire et 24% une infertilité secondaire. (Figure 7)

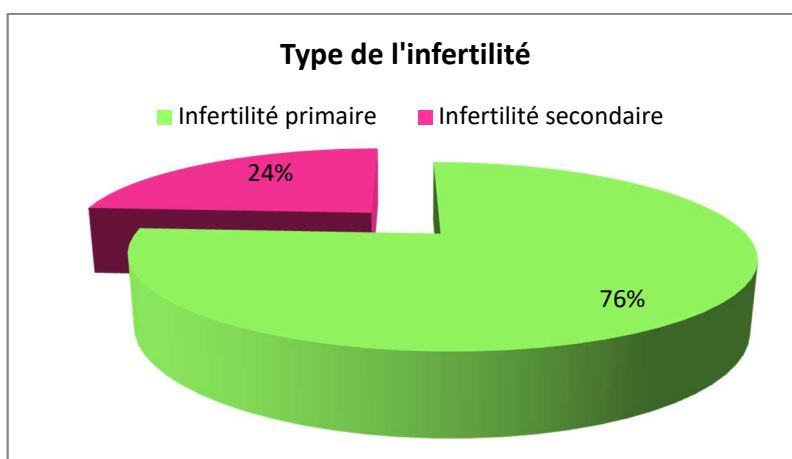


Figure 7 : Type de l'infertilité

2. Durée de l'infertilité :

La durée moyenne de l'infertilité était de 8 ans avec des extrêmes allant de 1 an et 22 ans.

40% des couples présentaient une infertilité datant de 1 à 5 ans, 36% une infertilité de 6 à 10 ans et 24% une infertilité de 11 ans et plus. (Figure 8)

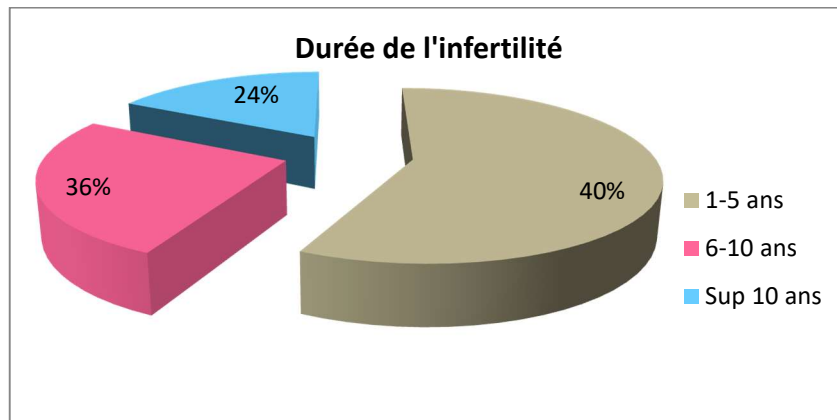


Figure 8 : Durée de l'infertilité

La différence n'est pas statistiquement significative comme c'est illustré dans le Tableau 6, entre les deux groupes d'étude et témoin concernant la durée d'infertilité. ($p=0,26$)

Tableau VI : Durée d'infertilité dans les deux groupes

	Double Déclenchement	Déclenchement Simple	P
Nb de mois avec rapports sexuels réguliers et non protégés	112,8	90,8	0,26

VII. Rang de tentatives :

C'est le nombre de tentative que chaque femme a fait dans la quête d'une grossesse.

Dans notre série, une seule tentative a été réalisée dans 14% des cas, 6% des patientes ont bénéficié d'une 2ème tentative et 2% des patientes ont eu recours à plus de 2 tentatives. pendant que 80% des femmes n'ont jamais tenté de FIV. (Tableau 7).

Tableau VII : Les rangs de tentatives en FIV

Rang de tentatives	Effectif	Pourcentage
1 tentative	7	14%
2 tentatives	3	6%
3 tentatives	1	2%
0 tentative	40	80%

VIII. Indications de la FIV :

Les indications masculines ont représenté 48% des indications pour la FIV, elles constituaient l'indication princeps en FIV. Les indications tubaires ont été présentes dans 24% des cas dans notre série et elles ont constitué la 2ème cause après les étiologies masculines. La FIV a été réalisée chez 18% des patientes après un bilan étiologique négatif fait d'hystérosalpingographie, hystéroscopie, coéloscopie et dosage hormonal chez la femme ; spermogramme chez l'homme et bilan infectieux chez le couple. Les causes ovariennes (syndrome des OPK, insuffisance ovarienne) représentaient 8% des indications de FIV suivies de 2% de cas d'endométriose. Aucune cause utérine n'a été retrouvée chez nos candidates. (Figure 9)

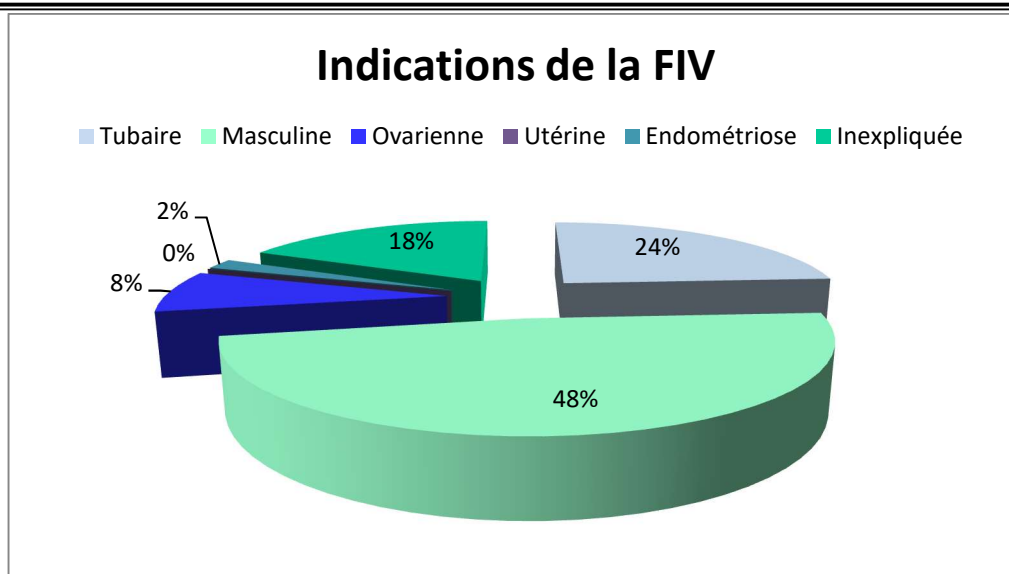


Figure 9 : Les indications en FIV

L'oligo–asthéo–tératospermie (OATS) a représenté 34% des indications masculines, comme le montre le graphique (10), suivies par les asthéo–tératospermies qui ont représenté environ 29% des cas, puis on trouve les asthénospermies isolées avec un pourcentage de 25% suivies de 8% d'asthéo–oligospermies. Aucun cas de tératospermie isolée ou d'azoospermie n'a été retrouvé dans notre série. (Figure 10)

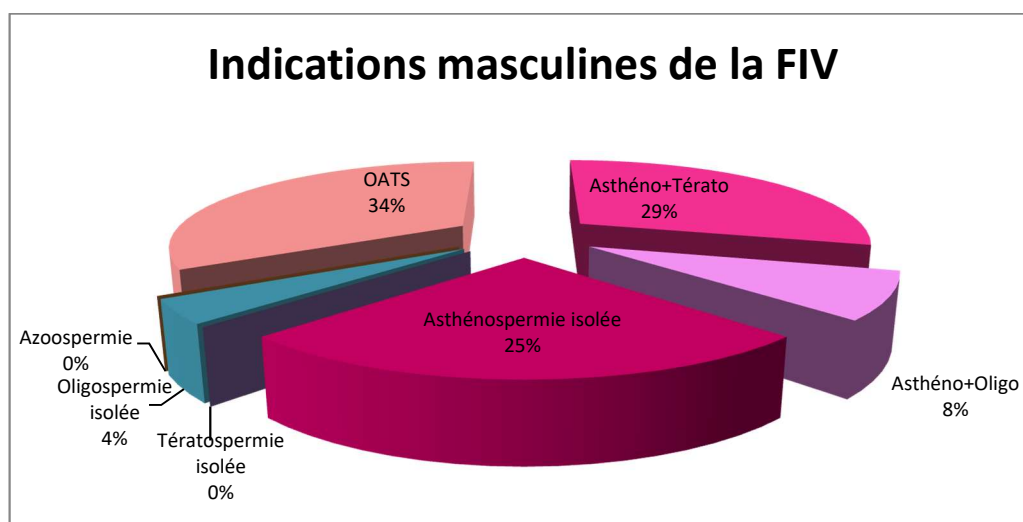


Figure 10 : Les indications masculine en FIV

IX. Indice de masse corporelle :

L'IMC moyen de nos patientes était de 27,8 kg/m² avec des extrêmes allant de 17,5kg/m² et 36,3 kg/m².

2% des femmes avait un IMC inférieur à 18,5 kg/m², 12% d'entre elles avaient un IMC normal (18,5–24,9 kg/m²), 26% avaient une obésité modérée (30–39,9 kg/m²). Cependant la majorité des femmes (60%) étaient en surpoids (25–29,9 kg/m²). (Figure 11)

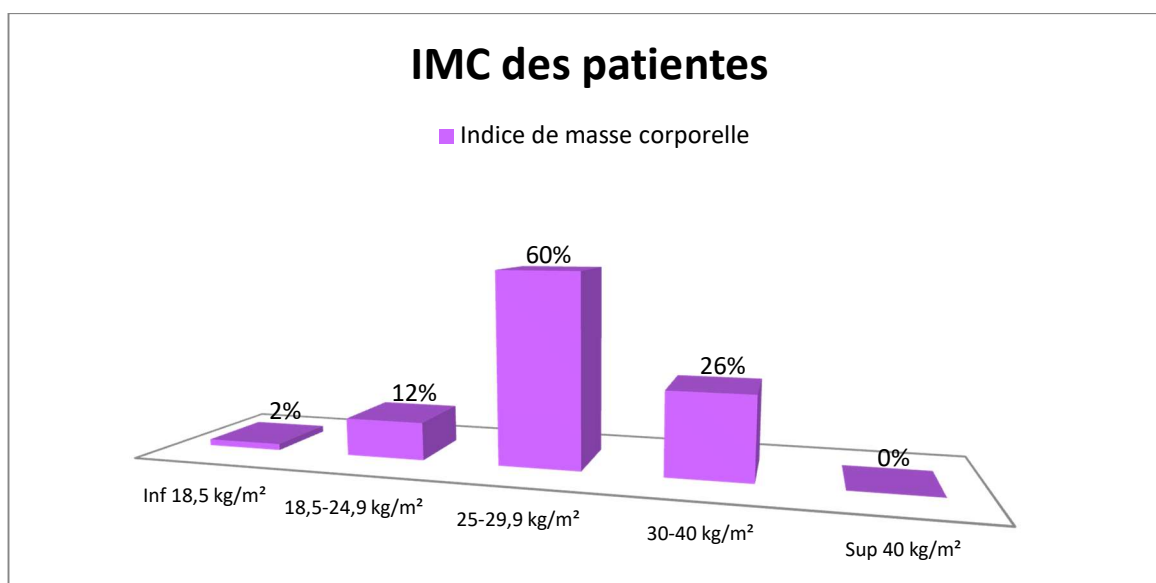


Figure 11 : Description de l'IMC des patientes

L'IMC était aussi comparable dans les deux groupes, autrement dit la différence reste toujours non significative. (p=0,64) (Tableau 8)

Tableau VIII :IMC dans les deux groupes

	Double Déclenchement	Déclenchement Simple	P
IMC	28,2	27,7	0,64

X. Compte folliculaire antral (CFA) :

Comme on le voit dans le Tableau 9, la moyenne du CFA est similaire dans les deux groupes. La différence n'est toujours pas significative ($p=0,84$). (Tableau 9)

Tableau IX : CFA dans les deux groupes

	Double Déclenchement	Déclenchement Simple	P
CFA	0,6	0,6	0,84

XI. Résultats globaux des cycles :

1. Type de protocoles de stimulation

84% de nos patientes ont adopté le protocole fixe alors que seulement 16% d'entre elles qui ont adopté le protocole flexible. (Figure 12)

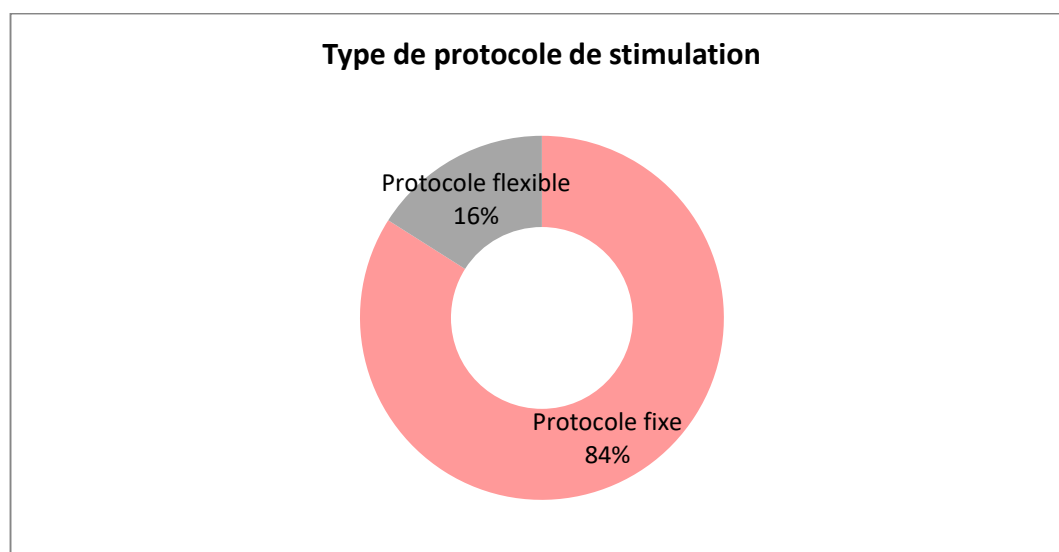


Figure 12 : Type de protocole de stimulation

2. Produit et de Dose totale de stimulation :

Les préparations hormonales utilisées en pratique pour la stimulation ovarienne, sont des gonadotrophines exogènes extraites des urines des femmes ménopausées (HMG) ou purifiées ou encore fabriquées par génie génétique, dites recombinantes. Dans notre étude,

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

on trouvera des femmes stimulées uniquement par des gonadotrophines recombinantes, alors que d'autres sont stimulées par la combinaison et de gonadotrophines recombinantes et de gonadotrophines urinaires. 82% de nos patientes ont été stimulées par des gonadotrophines recombinantes, alors que 18% ont été stimulées par des gonadotrophines recombinantes associées à des gonadotrophines urinaires. (Figure 13)

La dose moyenne totale de FSH recombinante utilisée était de 2539 UI avec des extrêmes allant de 1350 et 4125 UI. Quant à la dose de FSH urinaire utilisée, elle était toujours de 75 UI/jour.

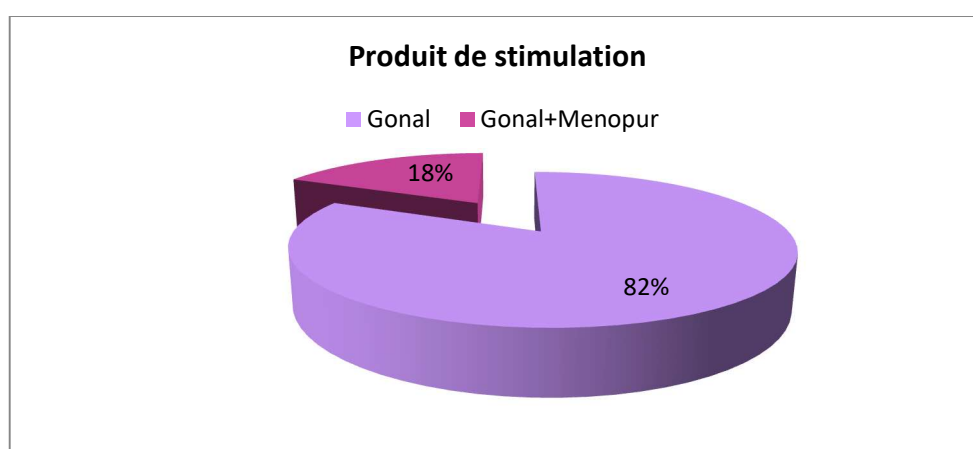


Figure 13 : Produit de stimulation

La dose de gonadotrophines n'était pas significativement différente dans les deux groupes ($p=0,58$). (Tableau 10)

Tableau X: Dose de gonadotrophines dans les deux groupes

	Double Déclenchement	Déclenchement Simple	P
Dose totale de gonadotrophines	2698,5	2569,1	0,58

3. Monitoring de la stimulation :

Une surveillance clinique a été réalisée chez toutes les patientes durant toute la période de stimulation ovarienne associée à la pratique d'échographie ovarienne.

La surveillance (monitorage), était basée sur l'échographie ovarienne seule dans notre série, qui a permis de déterminer le nombre et la taille des follicules.

Le premier contrôle échographique a été réalisé le 1^{er} jour de la stimulation, ensuite le 6^{ème} jour après le début de l'administration des gonadotrophines, le 8^{ème} jour plus tard, puis tous les jours ou les deux jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation. La surveillance commençait donc à se rapprocher et variait selon chaque patiente, dépendamment du diamètre des follicules. (Figure 14)

La taille moyenne du plus grand follicule le jour du déclenchement était de 19,9mm, avec des extrêmes allant de 16mm et 28mm.

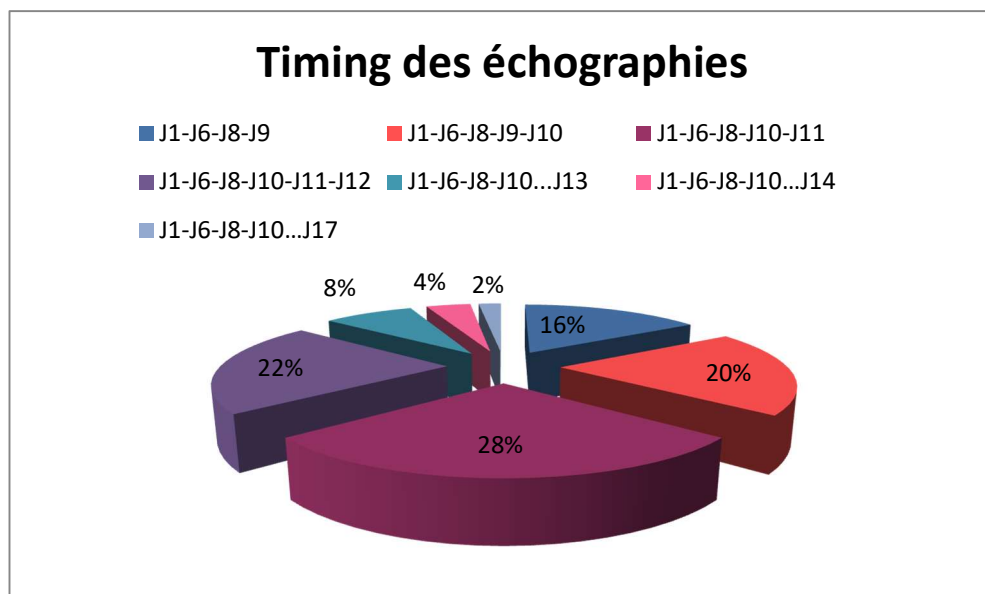


Figure 14 : Timing des échographies

4. Prise de l'anti-Œstrogène:

L'anti-œstrogène est donné aux patientes pendant 5 jours à partir du 2^{ème} jour de stimulation, en vue de prévenir le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). 84% de nos patientes l'ont pris tandis que 16% ne l'ont pas pris. (Figure 15)

La dose de l'anti-œstrogène prise par les femmes était de 5mg/jour hormis 2 d'entre elles qui étaient sous 10mg/jour.

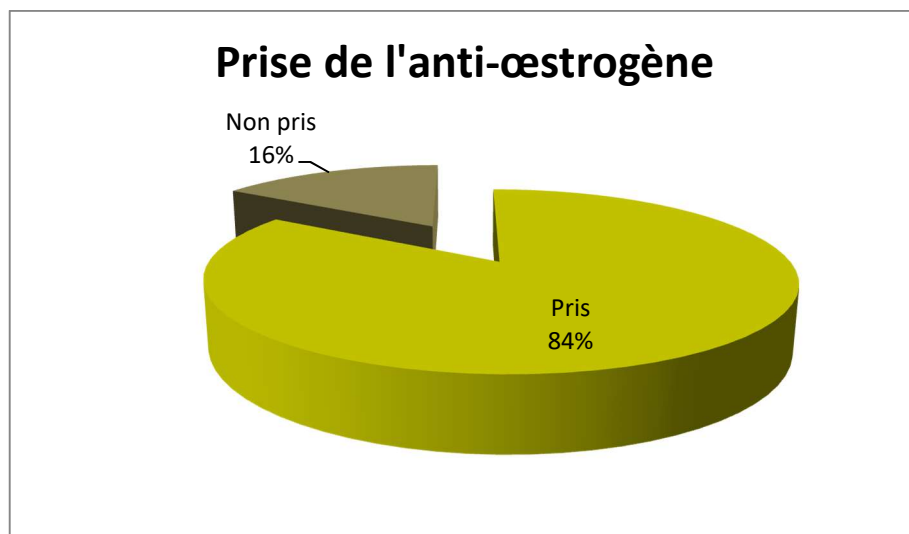


Figure 15 : Prise de l'anti-œstrogène par les femmes

5. Durée de stimulation :

La durée moyenne de stimulation dans notre étude était de 11 jours, avec des extrêmes allant de 9 jours et 17 jours. (Figure 16)

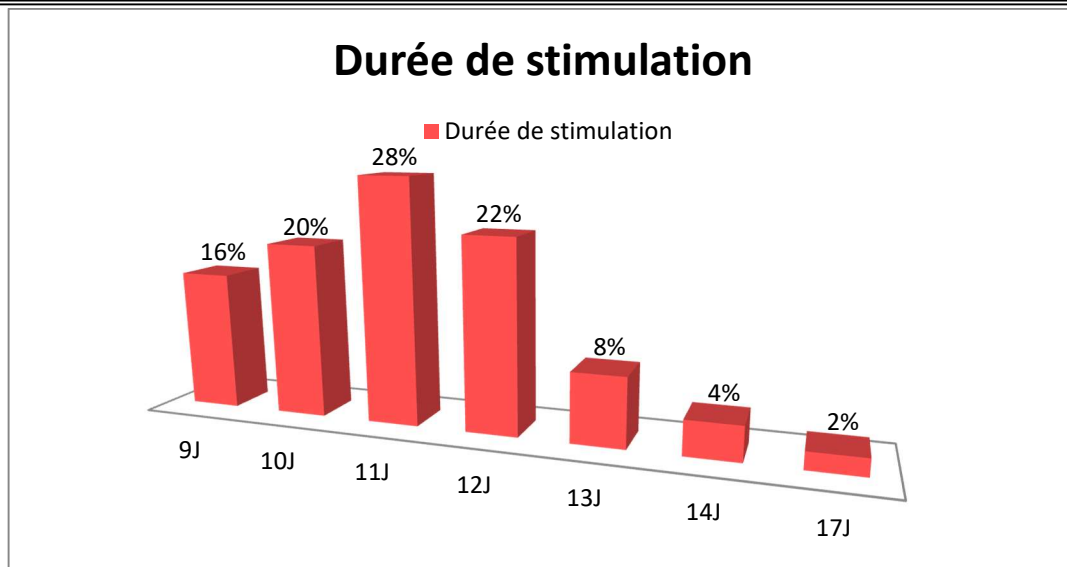


Figure 16 : Durée de stimulation

6. Déclenchement de l'ovulation :

a) Produit et dose de déclenchement :

Le déclenchement de l'ovulation a été réalisé dès l'obtention de trois follicules auminimum dont le diamètre est supérieur à 16mm. Dans notre série, ce déclenchementconsistait en l'injection de 250 microgramme de choriogonadotrophine en sous cutané chez 100% des femmes, seule s'il s'agit d'un déclenchement simple, et combinée à une GnRH, s'il s'agit d'un double déclenchement.

Le jour du déclenchement correspondait en moyenne au 11^{ème} jour du cycle.

b) Nombre des follicules le jour du déclenchement :

Le nombre moyen total des follicules le jour du déclenchement était de 14 folliculesavec des extrêmes allant de 4 follicules et 40 follicules.

Le nombre moyen des follicules dont le diamètre est inférieur à 14 mm était de 6follicules, celui entre 14 et 16 mm était de 4 follicules, enfin celui supérieur à 16 mm étaitaussi de 4 follicules.

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Les deux groupes étaient comparables pour le nombre total des follicules le jour du déclenchement, le nombre des follicules dont le diamètre est inférieur à 14mm, ceux dont le diamètre est compris entre 14–16mm et enfin ceux avec un diamètre supérieur à 16mm.

Ceci dit la différence n'est pas statistiquement significative dans les deux groupes en terme de tous ces paramètres avec respectivement ($p=0,8$ / $p=0,31$ / $p=0,94$ / $p=0,41$).
(Tableau 11)

Tableau XI : Nombre des follicules dans les deux groupes

	Double Déclenchement	Déclenchement Simple	P
Nb des follicules le jour du déclenchement	14,8	15,4	0,8
Nb des follicules < à 14mm	5,3	6,5	0,31
Nb des follicules 14–16mm	4,3	4,2	0,94
Nb des follicules > à 16mm	5,3	4,4	0,41

7. Transfert Embryonnaire :

Le remplacement ou le transfert embryonnaire en intra utérin s'effectuait en principe à J3 après la FIV pour un nombre moyen de 2,08 embryons par femme avec un extrême de 5 embryons transférés, sachant que dans notre échantillon, 0,1% des femmes (représenté par 5 cas) n'ont pas subi de transfert car la ponction était blanche.

Le transfert des embryons était difficile dans 33%, pendant que dans 67%, il était facile.
(Figure 17)

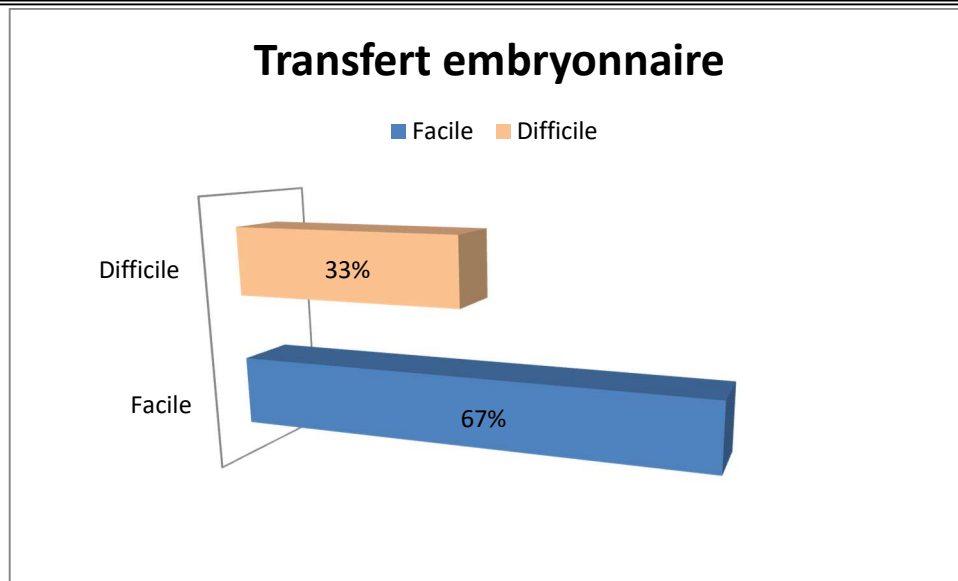


Figure 17 : Transfert embryonnaire

XII. Résultats biologiques des cycles :

36 heures après l'injection du produit de déclenchement, la ponction folliculaire est réalisée par voie trans-vaginale sous guidage échographique et sous anesthésie générale ou locale. L'examen des liquides de ponctions folliculaires à la recherche des ovocytes est réalisé à l'aide d'un stéréomicroscope (loupe binoculaire, grossissement 10 à 40 fois) munie d'une platine chauffante maintenue à 37°C.

Le jour même de la ponction ovocytaire, le recueil du sperme est réalisé au laboratoire, après éjaculation dans un récipient approprié à usage unique. Un délai d'abstinence de trois à quatre jours a été conseillé auparavant.

Le nombre total moyen d'ovocytes recueillis par ponction ovocytaire était de 6,6 ; ceux matures étaient de 4,26 avec un nombre moyen d'embryons obtenus par ponction de 3,15 à J3 et 0,18 à J5. (Tableau 12)

Tableau XII :Caractéristiques biologiques en FIV

Variables	Notre série
Nombre total d'ovocytes ponctionnés	6,6 (330/50)
Nombre d'ovocytes matures	4,26 (213/50)
Nombre d'embryons à J3	3,15 (142/45)
Nombre d'embryons à J5	0,13 (6/45)
Nombre d'embryons transférés	2,08 (94/45)

D'après le tableau ci-dessous, on note que la moyenne de nombre d'ovocytes et d'embryons était constamment élevée dans le groupe à double déclenchement par rapport au groupe à déclenchement simple. Or, la différence n'était pas statistiquement significative dans les deux groupes, ni en terme de nombre total d'ovocytes, ni de nombre d'ovocytes matures, ni de nombre d'embryons à J3 et à J5, ni de nombre d'embryons transférés avec respectivement($p=0,68/ p=0,62/ p=0,2/ p=0,13/ p=0,48$). (Tableau 13)

Tableau XIII : Nombre d'ovocytes et d'embryons dans les deux groupes

	Double déclenchement	Déclenchement simple	P
Nombre total d'ovocytes ponctionnés	7,1	6,4	0,68
Nombre d'ovocytes matures	4,6	4,1	0,62
Nombre d'embryons à J3	2,9	2	0,2
Nombre d'embryons à J5	0,3	0,03	0,13
Nombre d'embryons transférés	2,1	1,8	0,48

XIII. Taux de succès :

Sur un échantillon de 51 tentatives, nous avons obtenu 9 grossesses cliniques dont deux multiples (2 triplets et 1 double) et 6 uniques.

Dans notre étude, 1 seule grossesse (5,9%) a été retrouvée dans le groupe d'étude versus 9 dans le groupe témoin (26,5%). La différence n'était donc pas statistiquement significative dans les deux groupes s'agissant du taux de grossesse ($p=0,14$). (Tableau 14)

Tableau XIV : Taux de grossesse dans les deux groupes

	Double déclenchement	Déclenchement simple	P
Taux moyen de grossesse	1 (5,9%)	9 (26,5%)	0,14

XIV. Pronostic de grossesse :

La surveillance de ces grossesses a montré l'évolution vers 2 accouchements prématurés et la présence de 3 grossesses multiples dont une double, ayant abouti à une fausse couche spontanée (FCS) précoce et une GEU, les 2 autres étaient des grossesses triples. Aucun avortement tardif n'a été mentionné.

Le taux d'avortement n'était pas significativement différent ($p=1$), et était de 2 FCS (22,2%) dans le groupe témoin versus aucune FCS dans le groupe d'étude. (Tableau 15)

Tableau XV : Taux d'avortement dans les deux groupes

	Double déclenchement	Déclenchement simple	P
Taux moyen de FCS	0 (0%)	2 (22,2%)	1

XV. Complications en FIV :

Dans notre étude, nous avons assisté à 1 seul cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère fait d'ascite de grande abondance avec pleurésie, ayant nécessité une hospitalisation pour surveillance rapprochée, ainsi qu'un traitement symptomatique associant le repos à une vessie de glace et des antispasmodiques.

XVI. Résultats récapitulatifs :

1. Caractéristiques générales de la population :

Dans notre étude, l'analyse de tous les paramètres cités ci-dessous n'a pas démontré de différences significatives dans les deux groupes comparés, par conséquent, on ne peut que dire que la population était comparable vu que les patients des deux groupes avaient des caractéristiques démographiques et cliniques initiales similaires. (Tableau 16)

Tableau XVI : Caractéristiques générales dans les deux groupes

	Groupe d'étude (Moy)	Groupe témoin (Moy)	P
Âge des femmes (années)	34,2	31,4	0,08
Âge des conjoints (années)	42,2	39,7	0,27
Nb de mois avec rapports sexuels réguliers et non protégés (mois)	112,8	90,8	0,26
IMC (kg/m²)	28,2	27,7	0,64
CFA (follicules)	0,6	0,6	0,84
Dose totale de gonadotrophines (UI)	2698,5	2569,1	0,58
Nb des follicules le jour du déclenchement	14,8	15,4	0,8
Nb des follicules <à 14mm	5,3	6,5	0,31
Nb des follicules entre 14-16mm	4,3	4,2	0,94
Nb des follicules >à 16mm	5,3	4,4	0,41

2. Résultats de la population :

Tous ces paramètres ci-dessous étaient à peu près semblables dans les deux groupes, ce qui nous a donc permis de dire qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. (Tableau 17)

Les données sont présentées sous la forme d'effectif (pourcentage) ou moyenne +/- écart type.

Tableau XVII : Résultats de la population dans les deux groupes

	Double déclenchement (Moy/ %)	Déclenchement simple (Moy / %)	P
Nb total d'ovocytes	7,1	6,4	0,68
Nb d'ovocytes matures	4,6	4,1	0,62
Nb d'embryons à J3	2,9	2	0,2
Nb d'embryons à J5	0,3	0,03	0,13
Nb d'embryons transférés	2,1	1,8	0,48
Taux de grossesse	5,90%	26,50%	0,14
Taux d'avortement	0%	22,20%	1



Discussion



I. Rappel sur les protocoles de stimulation en FIV :

La fécondation in vitro (FIV) est une technologie de procréation médicalement utilisée pour traiter l'infertilité, prévenir la transmission de certaines maladies génétiques ou préserver et rétablir le potentiel de fécondité après des traitements des maladies qui nuisent à la fertilité.

La fécondation in vitro est une technique qui consiste à faire rencontrer un ovule et un spermatozoïde en dehors de l'appareil génital de la femme. Cette rencontre se réalisera au laboratoire et l'embryon obtenu sera alors réimplanté chez la femme. La technique de FIV permet donc de court-circuiter de nombreuses étapes lors de la fécondation physiologique, comme par exemple la captation de l'ovule par le pavillon tubaire, le transport des spermatozoïdes, la fécondation à proprement parler, le transport de l'œuf jusqu'à la cavité utérine. (15) (16) (Schéma 1)

Ses indications sont nombreuses et peuvent être très variées selon l'histoire et la pathologie du couple concerné, la stérilité tubaire est l'une de ses premières indications.

La FIV implique un certain nombre d'étapes complémentaires. En résumé, le prélèvement d'ovocytes (généralement après une stimulation ovarienne contrôlée) et la collecte de sperme, nécessaires pour la fécondation des ovocytes hors du corps humain, sont suivis de la culture in vitro d'embryons obtenus dans des conditions appropriées. L'ensemble du processus aboutit au transfert d'embryons sélectionnés dans l'utérus pour amorcer une grossesse. (17)

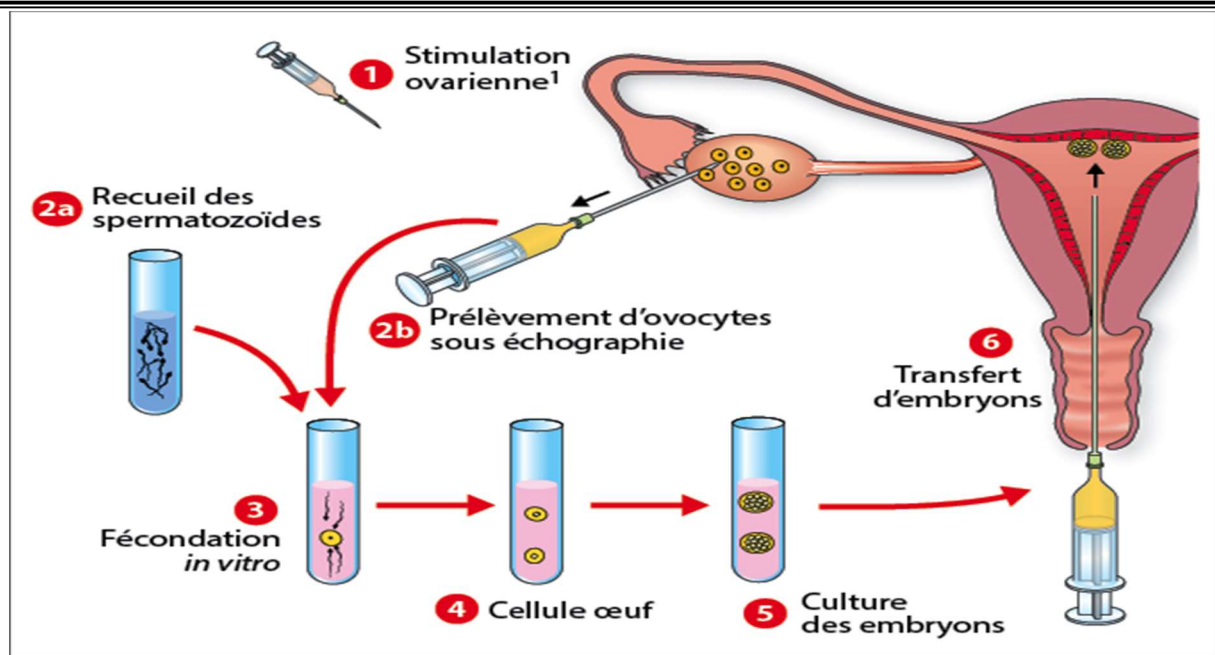


Schéma 1 : Rappel sur la technique de FIV

1. Stimulation Ovarienne :

La très grande majorité des cycles de fécondation in vitro est associée à une stimulation de l'ovulation dont l'objectif est d'amener à maturation un plus grand nombre d'ovocytes matures, donc d'embryons, et ainsi, d'augmenter les chances de grossesse par rapport à un cycle spontané. (18) Cette stimulation implique pour la femme un traitement de 2 à 5 semaines, suivant différents protocoles (protocole court agoniste ou antagoniste, protocole long...), et comprend des injections sous-cutanées, plusieurs prises de sang et échographies pelviennes, pour le monitoring, et enfin une ponction sous anesthésie générale, loco-régionale ou locale. La stimulation se déroule comme suit :

Chaque patiente reçoit des doses de FSH recombinante allant de 75 UI/jour jusqu'à 300 UI/jour pendant 10 à 11 jours en moyenne, et cela à partir de J2 ou J3 du cycle.

Dans ce processus, on utilise plusieurs types d'hormones. Ces dernières ont beaucoup évolué, passant du citrate de clomifène qui sont des inducteurs de l'ovulation aux gonadotrophines qui sont des stimulateurs de la maturation folliculaire, d'abord associées,

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

puis utilisées seules. Ces dernières ont également subi des évolutions importantes. Ainsi, alors que l'HMG représentait 90 % des cycles en 1987 (FIVNAT 1996), les cycles, dans leur majorité (69 %), étaient stimulés avec la FSH urinaire en 1996 (FIVNAT 1999). Enfin sont apparues les FSH recombinantes, utilisées dans près de 90 % des cas depuis 1999 (FIVNAT 2002). Aux gonadotrophines s'associent des agonistes de la GnRH recommandée dans la prévention de l'ovulation prématurée (prévenir le pic de LH) au cours de la stimulation de l'ovulation selon deux protocoles (19):

1.1 Protocole long :

Le premier décrit. Le protocole long consiste à débiter l'agoniste de la GnRH en milieu de phase lutéale du cycle précédent. Cette administration permet de mettre au repos les ovaires. Les agonistes ont la même action que la GnRH, ils sont des analogues structuraux de ce peptide. La molécule sera initialement stimulatrice puis elle induira une désensibilisation par un taux élevé et un rétrocontrôle. Cette fenêtre de stimulation se nomme l'effet flare-up. Suite au blocage des récepteurs et à la désensibilisation, l'aménorrhée survient. La mise au repos des ovaires est alors efficace. Après 15 jours d'agoniste, un dosage d'œstradiol et une échographie sont réalisés pour vérifier que l'ovaire est bien au repos. La stimulation à proprement parler va débiter, l'administration quotidienne de FSH à une dose de 150 à 225 UI par jour va permettre une stimulation pluri folliculaire. Cette administration sera quotidienne jusqu'à déclenchement de l'ovulation par administration d'hGC. (20) (21) (Schéma 2)

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

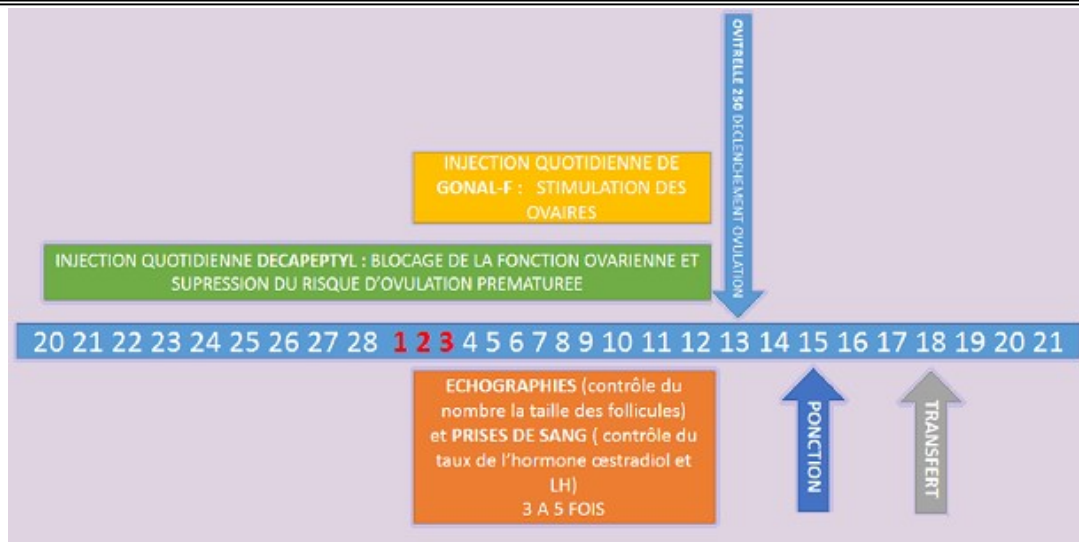


Schéma 2 : Protocole de stimulation agoniste long

1.2 Protocole court :

Ce protocole induit une libération initiale des hormones gonadotropes endogènes qui permet, en association avec les gonadotrophines exogènes un recrutement folliculaire. La stimulation au sein de ce protocole se fait par deux types d'analogues de la GnRH : les agonistes et les antagonistes de la GnRH, les 2 ont été mis au point dans le but de contrôler les poussées de LH pouvant survenir prématurément. (22)

a) Protocole court agoniste :

Pour les agonistes, c'est la Triptoréline qui est le plus souvent utilisée.

Dans ce protocole, la seule différence réside dans l'enchaînement et le moment des injections. Il est en effet possible de procéder de manière plus succincte en démarrant le blocage de l'ovulation et la stimulation en même temps. L'analogue de GnRH est administré simultanément à la FSH. (20) (Schéma 3)

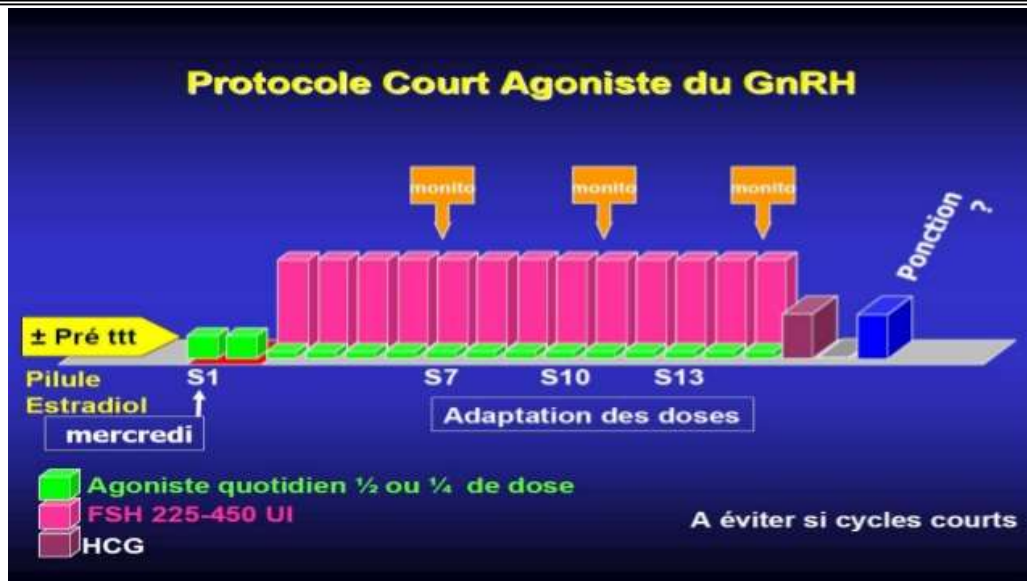


Schéma 3: Protocole de stimulation agoniste court

b) Protocole court antagoniste :

Quant aux antagonistes à la GnRH, ils n'ont commencé à être utilisés dans les protocoles de stimulation ovarienne que depuis la fin des années 1980. Contrairement aux agonistes ils n'entraînent pas une désensibilisation de l'hypophyse mais un blocage immédiat des récepteurs du GnRH. Ils sont injectés en sous-cutané dès le 7ème jour de la stimulation selon le protocole fixe, ou dès l'acquisition d'un follicule de 14mm selon le protocole flexible. (Schéma 4)

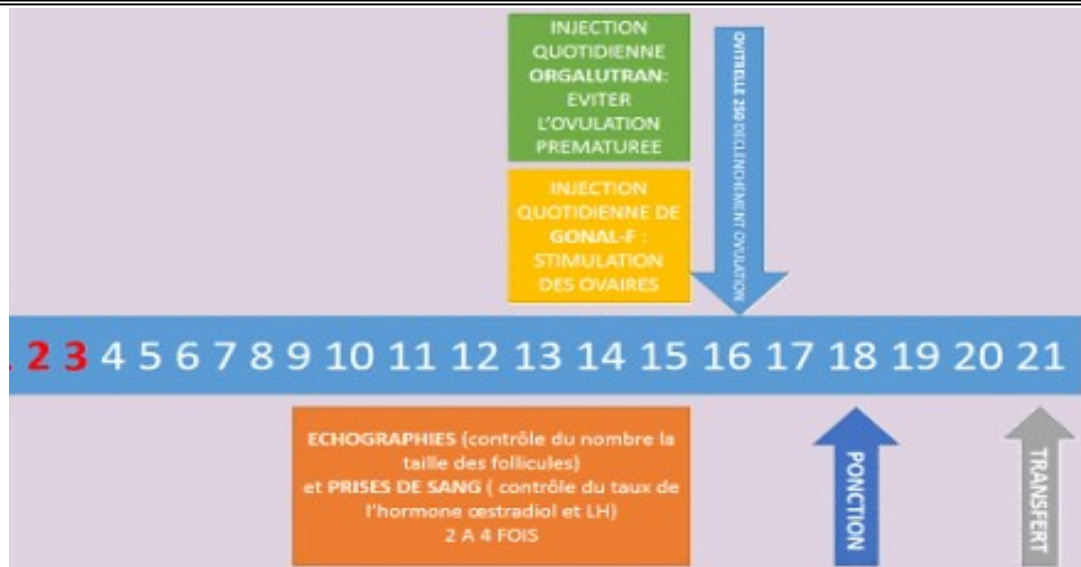


Schéma 4: Protocole de stimulation antagoniste

Initialement les agonistes du GnRH étaient efficaces dans l'inhibition du pic prématuré de LH et dans l'augmentation des taux de grossesses. (23) (24)

Cependant, les protocoles utilisant les agonistes de la GnRH présentent plusieurs désavantages par rapport au protocole antagoniste y compris la nécessité de longues périodes de désensibilisation, le coût relativement plus élevé en raison du besoin accru d'injections de gonadotrophines, sans oublier le risque non négligeable d'hyperstimulation ovarienne. C'est la raison pour laquelle ce dernier a de loin été abandonné. (16)

Ainsi, les cycles à base d'antagonistes de la GnRH sont considérés plus conviviaux pour le patient et sont donc de plus en plus utilisés.

2. Monitoring ovarien :

La surveillance du cycle de stimulation est très importante, elle permettra de dépister les femmes hyper-répondeuses autrement dit, à risque de SHO et donc de réduire les doses de gonadotrophines, mais aussi les femmes mauvaises répondeuses et ainsi d'en augmenter les doses. Cette surveillance s'effectue par des contrôles biologiques et échographiques.

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Le contrôle biologique réside essentiellement à suivre le taux d'œstradiol. Le contrôle échographique permet quant à lui de surveiller l'épaisseur de la muqueuse utérine et bien évidemment de surveiller le recrutement et la maturation des follicules. Cette surveillance permet de détecter le moment opportun pour déclencher l'ovulation, mais elle permet également de repérer une anomalie au cours de la stimulation, comme par exemple une hyperstimulation ou au contraire une réponse insuffisante. (16) (20) La surveillance biologique s'effectue par dosage du $17\text{-}\beta\text{-œstradiol}$ de manière radio immunologique ou immuno-enzymatique. Le taux d'œstradiol est un bon marqueur du nombre de follicules recrutés ainsi que de leur taille. Ainsi, l'élévation du taux d'œstrogènes présente une bonne valeur prédictive de la qualité de la stimulation. La situation idéale et donc la plus favorable est une augmentation progressive et constante. (16) La surveillance échographique se réalise par voie endo-vaginale et permet le comptage ainsi que la mesure des follicules recrutés. Elle permet en outre de surveiller l'apparence de la muqueuse de l'endomètre, afin de vérifier son intégrité et son développement avant l'introduction des embryons. Plus l'endomètre est échogène, plus il sera apte à la nidation. (16)

Dans notre série le monitoring réalisé était essentiellement échographique.

II. Déclenchement de l'ovulation :

La décision du déclenchement de l'ovulation repose sur des critères bien définis.

Cependant, chaque protocole possède ses propres critères de maturité. En effet, selon le type de stimulation, le volume folliculaire espéré est différent, il faut ensuite adapter les critères. Pour ordre d'idée, dans certains cas, la décision de déclenchement est prise lorsque le rapport taux d'œstradiol / nombres de follicules au diamètre supérieur à 16 mm atteint 300 pg/follicule, quelque soit le nombre de follicules. (23) Dans d'autres cas, l'ovulation est déclenchée lorsque 3 follicules atteignent 17 à 18 mm et que le taux d'œstrogènes est de 1000 pg/ml. Si le taux d'œstradiol est trop élevé, c'est à dire supérieur à 3500 pg/ml, il conviendra de ne pas provoquer l'ovulation afin d'éviter un syndrome

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

d'hyperstimulation ovarienne, on a donc recours à la congélation ovocytaire, appelée aussi cryoconservation. La congélation ovocytaire est une technique permettant de préserver la fertilité, elle se fait par vitrification (congélation ultrarapide) qui, après incubation dans une solution cryoprotectrice, consiste à plonger les ovocytes directement dans l'azote liquide à -196°C . En congelant ses ovocytes, la femme peut alors suspendre son horloge biologique. Le cycle de stimulation sera également abandonné si la réponse est trop faible, les critères de déclenchement de l'ovulation étant absents. (16) (20)

La phase folliculaire du cycle menstruel implique la libération horaire de la GnRH, qui se lie aux récepteurs de la GnRH situés sur les gonadotropes. Il en résulte une sécrétion de la FSH et de la LH qui régulent la croissance folliculaire. Au milieu du cycle, l'œstradiol en augmentation rapide à partir du follicule dominant et une légère augmentation de la progestérone, entraînent une poussée gonadotrophique. Une augmentation de l'amplitude des impulsions LH et FSH initie la maturité de l'ovocyte et déclenche l'ovulation environ 36 à 40 h plus tard. (25)

En raison de sa similitude avec la LH et de sa longue demi-vie supérieure à 24 h, (26) la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) a été utilisée traditionnellement pour déclencher l'ovulation.

Ainsi, le déclenchement de l'ovulation est réalisé soit par injection sous-cutanée de 5000 UI de gonadotrophine chorionique urinaire (hCGu) ou bien par injection de 250 μg d'hCG recombinante. Puis la ponction ovocytaire sera programmée dans les 34 à 36 heures suivantes. (27)

Même si l'ovulation est aujourd'hui quasi systématiquement déclenchée par injection d'hCG, ce que l'on appelle le déclenchement simple ou encore conventionnel, il existe de nouvelles pistes, notamment dans le cadre des protocoles utilisant des antagonistes de la

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

GnRH. L'intérêt de remplacer l'hCG est de diminuer le risque d'hyperstimulation ovarienne. Il est possible d'utiliser un agoniste de la GnRH pour induire l'ovulation lors des cycles avec antagonistes de la GnRH. L'agoniste remplace l'antagoniste sur les récepteurs et libère donc un pic de gonadotrophines. Le pic de LH obtenu est d'une durée plus courte par rapport à l'effet LH induite de l'hCG. La réduction de la durée de ce pic est responsable de la diminution du risque de syndrome d'hyperstimulation, cependant, il entraîne une insuffisance lutéale et donc diminue considérablement les chances d'implantation du ou des embryons à transférer. En conséquence, il faut réserver cette situation aux seules patientes à risque élevé de syndrome d'hyperstimulation. (28)

C'est à ce titre que récemment, le concept de double déclenchement (dual trigger) associant un bolus d'agoniste et un d'hCG a été instauré.

1. Indications du double déclenchement :

1.1/ Double déclenchement et SHO :

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une complication relativement courante de la stimulation ovarienne et peut mettre la vie de la patiente en danger. La physiopathologie du syndrome d'hyperstimulation ovarienne est caractérisée par une augmentation de la perméabilité capillaire, entraînant une fuite de fluide du compartiment vasculaire, un troisième secteur et une déshydratation intravasculaire.

Dans ses formes minimales (tension, gêne voire douleur abdominale associée à des vomissements et diarrhées), cette complication de la stimulation ovarienne demeure sans gravité et finit par disparaître naturellement, avec un peu de repos ou parfois même le recours à des antalgiques. Plus rarement, il arrive que l'hyperstimulation ovarienne atteigne un stade plus sévère, elle peut entraîner une ascite, une pleurésie, un SDRA, une phlébite, une embolie pulmonaire, une insuffisance rénale avec oligo-anurie sur le plan clinique, et une hémococoncentration avec hématokrite sup à 55%, une cytolysé hépatique, une hyponatrémie et une hyperkaliémie sur le plan biologique qui nécessite alors une prise en charge hospitalière.

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Les femmes jeunes et/ou présentant un syndrome des ovaires micropolykystiques seraient les plus à risque de souffrir de cette complication de la stimulation ovarienne.

Hormis la mise au repos, l'hospitalisation pour surveillance et l'administration d'anticoagulants, il n'existe pas à proprement parler de traitement curatif de l'hyperstimulation ovarienne. D'où l'importance de la prévenir en amont, en ajustant le traitement.

L'utilisation combinée d'un protocole antagoniste, du déclenchement par un agoniste de la gonadotrophine et de la congélation d'ovocytes et d'embryons est très prometteuse pour la prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Les femmes atteintes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère doivent être hospitalisées pour surveillance et traitement plus attentifs. La paracentèse transvaginale peut être utilisée en traitement ambulatoire pour prévenir le besoin d'hospitalisation. L'inhibition de la perméabilité vasculaire semble être une nouvelle approche thérapeutique pour prévenir et traiter le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. (29)

1.2/ Double déclenchement et maturation ovocytaire :

Au cours des dernières années, l'utilisation du double déclenchement a été acceptée pour déclencher la maturation des ovocytes chez les patients subissant une FIV. (29) (30)

Il a été constaté que l'administration simultanée d'hCG et de GnRHa annule ses effets lutéolytiques. (31) Haas et al. ont suggéré que la co-administration de GnRHa et d'hCG (double déclenchement), puisse être utilisée pour la maturation finale des ovocytes chez les patients présentant un rendement faible en ovocytes. Ces patients avaient un développement folliculaire normal, des taux d'E2 normaux avec des taux optimaux d'hCG le jour de la ponction après le déclenchement par l'hCG, mais un faible rendement en ovocytes. (32)

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Dans notre série, la différence n'était pas statistiquement significative en termes d'ovocytes matures dans le groupe d'étude versus le groupe témoin. Ceci rejoint les études **Decleer 2014**(33), **Kim 2014**(34) et **Mahajan 2016**(35), qui à leur tour, n'ont objectivé aucune différence significative dans les deux groupes comparés. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que les échantillons étudiés ne sont pas très larges. (Tableau 18)

Tableau XVIII : Description du nombre d'ovocytes matures entre les deux groupes dans différentes études

	Groupe d'étude		Groupe témoin		P
	Moyenne	Total	Moyenne	Total	
Notre série 2019	4,6	17	4,1	34	0,62
Decleer 2014	10,3	61	9,2	59	NS*
Kim 2014	9	60	8,9	60	NS*
Mahajan 2016	8,4	38	7,4	38	0,26

NS* : Non significatif

Dans l'étude de **Lin et al**(36), étaient comparés deux groupes de patientes : des patientes ayant bénéficié d'un déclenchement par 6500 unités d'hCG et celles ayant bénéficié d'un double déclenchement. Après double déclenchement, il était retrouvé un taux d'ovocytes matures significativement plus élevé ($p < 0,01$). De plus, le taux d'implantation embryonnaire était également significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu le double déclenchement.

L'agoniste de la GnRH avec un petit bolus d'hCG pourrait être une bonne option pour la maturation de l'ovocyte sans augmenter l'incidence du SHO, et pour obtenir des taux de naissances cliniques acceptables. Par conséquent, dans le groupe d'étude de cet essai, l'agoniste de la GnRH a été administré en association avec la rhCG pour la maturation de l'ovocyte. Contrairement à certaines études précédentes, le déclenchement de la maturation

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

des ovocytes a été réalisé par un agoniste de la GnRH et une dose habituelle de rhCG, ce qui a entraîné une augmentation significative des taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes.

Malgré l'utilisation de l'agoniste de la GnRH avec la rhCG, il n'a pas été observé de différences d'incidence du SHO entre les groupes de l'étude et les groupes de contrôle.

Des études comparant le déclenchement par hCG ou par agonistes de la GnRH ont permis de constater qu'une induction de l'ovulation par agonistes menait à plus d'ovocytes en métaphase II (+15%). (37) Ces phénomènes peuvent être expliqués par le fait que les agonistes favorisent en plus d'une libération de LH endogène par l'hypophyse, la libération de FSH. Toutefois, lorsque sont comparés les taux d'implantation embryonnaire en fonction du type de déclenchement (par agonistes versus hCG), il a été constaté un taux d'implantation bas et un nombre de fausses couches spontanées importants en cas de déclenchement par agoniste. Cette complication serait secondaire à l'altération des fonctions de la phase lutéale, notamment au niveau endométrial. (38)

Beck Fruchter et al. ont signalé un cas de syndrome du follicule vide (empty follicle syndrome) récurrent qui avait été déclenché avec succès par une combinaison de GnRHa et d'hCG. L'amélioration de la récupération des ovocytes après un double déclenchement suggère que la GnRHa peut améliorer les résultats cliniques.

Bien que le rôle exact de la FSH au milieu du cycle n'ait pas été complètement exploré, il a été démontré que la FSH, entre autres actions, favorise la maturation nucléaire, c'est-à-dire la reprise de la méiose. (39) Cela pourrait expliquer pourquoi certaines études ont rapporté la récupération d'un plus grand nombre d'ovocytes en métaphase après le double déclenchement par rapport au déclenchement simplement par hCG. (40)

Le syndrome d'ovocytes immatures a été défini comme une affection avec plus de 25% d'ovocytes immatures au moment du prélèvement d'ovocytes après une stimulation ovarienne

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

pour FIV, malgré l'administration correcte d'hCG pour déclencher et le choix du bon moment du prélèvement d'ovocytes. (41) Ceci est une condition perturbante associée à des taux de grossesses plus bas. On en sait peu sur sa cause ou son traitement.

Dans une étude récente, les résultats de femmes ayant des antécédents de syndromed'ovocytes immatures après le déclenchement par hCG ont été rapportés. Au cours de leur cycle suivant, les femmes ont été déclenchées avec une combinaison de GnRHa(acétate de Leuprolide, 1mg) et d'hCG (5000 à 10 000 UI). Cela a permis de récupérer beaucoup plus d'ovocytes métaphasiques après un déclenchement double par rapport au cycle précédent et de développer davantage d'embryons transférables. Les chercheurs ont attribué la récupération d'un plus grand nombre d'ovocytes métaphasiques à la présence d'une augmentation soudaine de la FSH en plus de l'augmentation soudaine de la LH et d'hCG.

Malheureusement, le taux de grossesse en cours par transfert reste encore faible (19%), ce qui pourrait indiquer d'autres problèmes liés à la fonction des ovocytes chez ce groupe de femmes.

Griffin et al. à leur tour, ont mené une étude comparant le double déclenchement à l'hCG seule et ont constaté une amélioration du pourcentage d'ovocytes matures récupérés dans le groupe recevant un double déclenchement, mais les taux de grossesses en implantation, cliniques et en cours étaient respectivement de 11,8%, 26,1% et 17,4%. Les auteurs ont émis l'hypothèse que des taux de grossesses plus bas malgré un nombre plus élevé d'ovocytes récupérés pourraient être dus à un dysfonctionnement sous-jacent des ovocytes. (42)

Il a été suggéré que la maturité supérieure des ovocytes rapportée avec le double déclenchement pourrait être liée à l'augmentation plus rapide de la LH sérique après le déclenchement par la GnRHa par rapport à la hausse du taux sérique de LH après une injection d'hCG de 10 000 UI par voie IM (43), à la montée simultanée de la FSH, ou éventuellement les deux. (44) Une augmentation du nombre d'ovocytes matures récupérés améliorerait théoriquement les résultats de la FIV en fournissant davantage d'embryons. (45)

2. Double déclenchement vs Déclenchement simple :

Après tant d'effets négatifs causés par l'hCG, citons essentiellement le SHO, l'immaturité ovocytaire...etc, les scientifiques ont déployé de nombreux efforts pour lutter contre ces derniers. Une étude en 1973 a démontré qu'un agoniste de la GnRH administré par voie intraveineuse peut induire le pic de LH. (46)

Dans le protocole antagoniste, un seul bolus d'agoniste de la GnRH peut déclencher une poussée de LH au milieu du cycle. Les agonistes de la GnRH peuvent efficacement déclencher l'ovulation et la maturation finale des ovocytes. (47) (48) En raison de sa plus grande sécurité, l'utilisation de l'agoniste de la GnRH pour déclencher la maturation des ovocytes, peut être bénéfique pour les patients présentant un risque élevé de SHO. (49)

En outre, le déclenchement par l'agoniste de la GnRH stimule une augmentation soudaine de la FSH, ressemblant donc à son augmentation lors d'un cycle naturel. (50)

Toutefois, ce type de maturation peut entraîner une déficience du corps jaune et une phase lutéale défectueuse, entraînant une perte précoce de grossesse. Une méta-analyse récente a recommandé de ne pas utiliser la maturation par les agonistes de la GnRH en raison d'un taux de natalité moins élevé, de grossesses en cours réduites, et d'un taux de fausses couches plus élevé. (51) Cela pourrait être dû à la réduction de la LH endogène et à la persistance du corps jaune, ce qui pourrait également avoir un effet négatif sur l'endomètre. (52) (53) (54)

2.1/ Données démographiques :

Dans notre série, la moyenne d'âge était majoritairement inférieure à 35 ans, et était rapprochée dans toutes les études (55) (33) (34) (35). Cependant, la différence était toujours statistiquement non significative entre les deux groupes dans toutes les études. (Tableau 19)

Tableau XVIII : Description de l'âge entre les deux groupes dans différentes études

	Âge		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	33,7	34,7	NS *
Decleer 2014	30	30,5	NS *
Kim 2014	36,2	35,8	NS *
Mahajan 2016	32,4	33,1	0,49
Notre étude 2019	34,2	31,4	0,08

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Quant à la durée d'infertilité, dans notre série toujours, on voit bien qu'il y a une différence remarquable entre celle du groupe d'étude (112,8 mois) et celle du groupe témoin (90,8 mois), or la différence reste toujours non significative. Pareil pour l'étude de **Kim** (34). (Tableau 20)

Tableau XX: Description de la durée d'infertilité entre les deux groupes dans différentes études

	Durée d'infertilité		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	NE *	NE *	
Decleer 2014	NE *	NE *	
Kim 2014	46,6	49	NS *
Mahajan 2016	NE *	NE *	
Notre étude 2019	112,8	90,8	0,26

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

2.2/ Données cliniques et paracliniques :

Dans notre série, la plupart des patientes étaient en surpoids (25–30 kg/m²) dans les deux groupes et il n'y avait pas de grandes différences entre les deux ce qui explique la différence non significative. Tandis que dans les autres études, les patientes avaient un poids normal (18,5–25 kg/m²) et rapproché dans les deux groupes et toujours avec une différence non significative. (Tableau 21)

Tableau XXI : Description de l'IMC entre les deux groupes dans différentes études

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

	IMC		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	p
Schachter 2008	NE *	NE *	
Decleer 2014	23,8	23,5	NS *
Kim 2014	21,7	21,4	NS *
Mahajan 2016	25,8	24,2	0,05
Notre étude 2019	28,2	27,7	0,84

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

En matière de CFA, dans notre série, on voit une moyenne de CFA qui est très diminuée par rapport à la normale (<à 10 follicules/ovaire) et à peu près la même dans les deux groupes. La différence est non significative. A l'inverse, dans l'étude de **Kim** (34), la moyenne de CFA est dans les normes et est pratiquement la même dans les deux groupes, mais toujours avec une différence non significative. (Tableau 22)

Tableau XXII : Description du CFA entre les deux groupes dans différentes études

	CFA		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	NE *	NE *	
Decleer 2014	NE *	NE *	
Kim 2014	12,9	13,2	NS *
Mahajan 2016	NE *	NE *	
Notre étude 2019	0,6	0,6	0,84

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Pour la dose totale des gonadotrophines, elle était en moyenne de 2539UI dans toute la population et presque semblable dans les deux groupes dans notre étude. Au sein des autres études, elle variait entre 1800UI et 2800UI dans les deux groupes, et toujours avec des doses rapprochées dans les deux groupes. La différence n'est statistiquement pas significative dans aucune des études. (Tableau 23)

Tableau XXIII : Description de la dose totale des gonadotrophines entre les deux groupes dans différentes études

	Dose totale des gonadotrophines		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	NE *	NE *	
Decleer 2014	2083	2006	
Kim 2014	1879,4	1859,6	
Mahajan 2016	2851,6	2879,6	0,86
Notre étude 2019	2698,5	2569	0,58

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Dans notre série, on ne remarquait pas une grande différence dans le nombre des follicules le jour du déclenchement entre les deux groupes, ainsi la différence n'est pas significative. Aucune des autres études n'a analysé ce paramètre. (Tableau 24)

Tableau XXIV : Description du nombre des follicules entre les deux groupes dans différentes études

	Nb des follicules le jour du déclenchement		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	NE *	NE *	
Decleer 2014	NE *	NE *	
Kim 2014	NE *	NE *	
Mahajan 2016	NE *	NE *	
Notre étude 2019	14,8	15,4	0,8

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Et pour finir avec les données paracliniques, on observe dans notre série une petite différence dans le nombre de follicules supérieur à 16mm entre les deux groupes, et malgré cela, la différence n'est pas significative. En ce qui concerne l'étude de **Kim** (34), le nombre des follicules dépassant les 16mm est environ le même dans les deux groupes et la différence n'est toujours pas significative. On voit également qu'il n'existe pas de différence remarquable entre les deux études en termes de ce nombre. (Tableau 25)

Tableau XXV : Description du nombre des follicules supérieur à 16mm entre les deux groupes dans différentes études

	Nb des follicules > à 16mm		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	NE *	NE *	
Decleer 2014	NE *	NE *	
Kim 2014	5,1	5	NS *
Mahajan 2016	NE *	NE *	
Notre étude 2019	5,3	5,4	0,41

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Pour récapituler, aucune différence significative n'a été exprimée entre les deux groupes, ni au sein de notre étude, ni au sein des autres en terme de variables cliniques et paracliniques. Par ailleurs, les moyennes des paramètres étudiées dans les deux groupes, étaient quasiment identiques dans toutes les études sauf pour le CFA.

2.3/ Résultats :

a) Nombre d'ovocytes et d'embryons :

Dans les études suivantes : **Schachter**(55),**Decleer**(33), **Kim**(34), **Mahajan** (35), et **Ding**(56), nous avons constaté que le groupe à double déclenchement avait un nombre légèrement plus élevé d'ovocytes récupérés, d'ovocytes matures, et d'embryons transférés, par rapport au groupe à déclenchement simple. Nos résultats viennent confirmer ceux des études précédentes. Néanmoins, les différences n'étaient pas statistiquement significatives. (Tableau 26, 27, 28)

Les raisons les plus probables pourraient être qu'on a adopté un type d'étude rétrospectif et non prospectif, que notre étude n'est pas randomisée, et enfin, l'inclusion

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

d'échantillons relativement petits. Nous pensons donc qu'une différence significative pourrait survenir si davantage des patients étaient inclus dans les études.

Dans la méta-analyse conduite par **Nan Ding** en 2017 (56), quatre études éligibles portant sur 527 femmes ont été incluses. Il a été trouvé que le groupe à double déclenchement avait un nombre légèrement plus élevé d'ovocytes récupérés, d'ovocytes matures récupérés, d'ovocytes fécondés et d'embryons de bonne qualité. Cependant, les différences n'étaient pas statistiquement significatives. (Tableau 26, 27)

Tableau XXVI : Description du nombre total d'ovocytes entre les deux groupes dans différentes études

	Nb total d'ovocytes		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	2,7	2,4	NS *
Decleer 2014	NE *	NE *	
Kim 2014	10	10,2	NS *
Mahajan 2016	10	8,7	0,28
Ding 2017			0,24
Notre étude 2019	7,1	6,4	0,68

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Tableau XXVII : Description du nombre d'ovocytes matures entre les deux groupes dans différentes études

	Nb d'ovocytes matures		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	NE *	NE *	
Decleer 2014	10,3	9,2	NS *
Kim 2014	9	8,9	NS *
Mahajan 2016	8,4	7,2	0,26
Ding 2017			0,62
Notre étude 2019	4,6	4,1	0,62

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Tableau XXVIII: Description du nombre d'embryons transférés entre les deux groupes dans différentes études

	Nb d'embryons transférés		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	NE *	NE *	
Decleer 2014	NE *	NE *	
Kim 2014	2,9	2,8	NS *
Mahajan 2016	NE *	NE *	
Ding 2017	NE *	NE *	
Notre étude 2019	2,1	1,8	0,48

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Selon une autre étude randomisée menée par **Kolibianakis et al.** sur 106 patients pour comparer l'efficacité de l'hCG avec la GnRHa dans le déclenchement de la maturation des ovocytes. L'étude n'a montré aucune différence significative dans la proportion d'ovocytes matures, les taux de fécondation ou le nombre et la qualité des embryons transférés entre les deux groupes. L'étude a été suspendue en raison de grossesses en cours significativement plus basses, dans le groupe GnRHa. (57)

b) Taux de grossesses et de FCS :

Dans notre étude, le taux de grossesse dans le groupe à double déclenchement était très faible comparé à celui du groupe à déclenchement simple (1 gsse/17 vs 9 gsse/34).

Pareil pour l'étude de **Decleer**(33) où on retrouve 19 gsse/61 dans le groupe à double déclenchement vs 26 gsse/59 dans le groupe à déclenchement simple. (Tableau 19) Deux hypothèses sont proposées pour justifier ces résultats, la première est que la taille de notre échantillon est réduite, la deuxième et est que le déclenchement par la GnRH entraîne une altération de la phase lutéale. À l'opposé, dans les autres études (55) (34) (35) (56), un taux de grossesse significativement plus élevé a été retrouvé dans le groupe à double déclenchement par rapport au groupe à déclenchement simple. Pourtant la différence reste toujours statistiquement non significative dans toutes ces études, y compris la nôtre, à l'exception de l'étude de **Kim** (34), où la différence était statistiquement significative ($p=0,03$)

(Tableau 29).

Dans l'étude de **Ding**(56), il a été constaté que le groupe à double déclenchement était associé à un taux de grossesse plus élevé que le groupe à déclenchement par hCG uniquement, pour la maturation finale des ovocytes dans le cycle des antagonistes de la GnRH pour la FIV.

L'analyse groupée n'a montré aucune différence significative dans le nombre d'ovocytes récupérés, nombre d'ovocytes matures récupérés, nombre d'ovocytes fécondés, nombre d'embryons de bonne qualité et taux d'implantation entre les deux groupes. Dans cette méta-analyse, un taux de grossesse significativement plus élevé a été trouvé dans le

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

groupe à double déclenchement par rapport au groupe à déclenchement par hCG uniquement
du cycle antagoniste de la GnRH. (Tableau 29)

Une explication possible de ce phénomène peut être attribuée au double déclenchement induisant une augmentation de la réceptivité de l'endomètre. De plus en plus de preuves indiquent la présence de récepteurs de la GnRH dans l'endomètre humain. (58)

Cette méta-analyse (**Nan Ding**) (56) a plusieurs limites potentielles. Tout d'abord, seules quatre études originales remplissaient les critères d'inclusion. En deuxième lieu, un double déclenchement est obtenu avec la combinaison d'une dose unique de GnRH et d'une dose réduite (1500 UI) ou standard (5000 à 10000 UI) d'hCG au moment du déclenchement, cependant, l'utilisation d'une GnRH avec une dose réduite d'hCG n'a pas été incluse dans la méta-analyse car elle était couramment utilisée chez les patients fortement répondeurs et ne répondait pas à nos critères d'inclusion. Troisièmement, les facteurs cliniques tels que la race et l'âge dans chaque étude peuvent également être des sources de biais. De plus, les informations sur les taux de naissances vivantes dans les études contrôlées randomisées étaient insuffisantes; il est donc nécessaire de disposer de données concluantes sur le déclenchement éventuel en vue d'améliorer les résultats en matière de procréation.

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Tableau :XXIX Description du taux de grossesses entre les deux groupes dans différentes études

	Taux de grossesse		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	43 (44,3%)	30 (29,1%)	0,36
Decleer 2014	19 (33,1%)	26 (44,1%)	NS *
Kim 2014	53,30%	33,30%	0,03
Mahajan 2016	NE *	NE *	
Ding 2017			
Notre étude 2019	1 (5,9%)	9 (26,5%)	0,14

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Pour ce qui est du taux de FCS, notre étude est la seule à avoir analysé ce paramètre, on constate qu'il y a une assez grande différence entre les deux groupes (0% dans le groupe à double déclenchement vs 22,2% dans le groupe à déclenchement simple), ceci dit, aucune FCS n'a été notée dans le groupe d'étude. Toutefois la différence n'est pas statistiquement significative. (Tableau 30)

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Tableau XXX : Description du taux de FCS entre les deux groupes dans différentes études

	Taux de FCS		
	Groupe d'étude	Groupe témoin	P
Schachter 2008	NE *	NE *	
Decleer 2014	NE *	NE *	
Kim 2014	NE *	NE *	
Mahajan 2016	NE *	NE *	
Ding 2017	NE *	NE *	
Notre étude 2019	0 (0%)	2 (22,2%)	1

NS * : Non significatif

NE * : Non exploré

Bien que de nombreuses études, entre autres la nôtre, n'aient pas mis en évidence de différences significatives dans les taux de grossesses cliniques entre les cycles antagoniste et agoniste de la GnRH, les revues récentes **Cochrane** ont montré une réduction du taux d'implantation et du taux de grossesse dans les cycles de FIV, dans lesquels les antagonistes de la GnRH ont été utilisés, par rapport aux cycles de stimulation ovarienne basés sur les agonistes de la GnRH. (59) (60)

Dans ces revues, les différences de nombre et de qualité d'embryons n'ont pas été observées entre les 2 protocoles. Ces résultats suggèrent l'impact possible des antagonistes de la GnRH sur l'endomètre.

Humaidan et al. (2005) ont également comparé l'efficacité de la GnRHa avec l'hCG dans le déclenchement de l'ovulation chez 121 patients ayant reçu 0,5 mg de GnRHa ou 10 000 Uld'hCG. Ils ont signalé un nombre significativement plus important d'ovocytes ponctionnés dans le groupe GnRHa. Cependant, leur étude a également révélé un taux d'implantation et de grossesses cliniques inférieur et un taux plus élevé de perte de grossesse précoce avec l'utilisation du déclenchement par GnRHa. (61)

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

L'étude de **Engmann et al.** comparant la GnRHa à l'hCG, aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne la proportion d'ovocytes matures, le nombre d'ovocytes et le taux de fécondation. Le taux d'implantation, le taux de grossesses cliniques et le taux d'accouchement étaient également similaires dans les deux groupes. (62) Ce qui revient encore à dire que le déclenchement par la GnRHa est associé à un dysfonctionnement du corps jaune menant à une insuffisance de la phase lutéale avec un taux accru de fausses couches et un taux de grossesse réduit. (63) (64)

Un essai contrôlé randomisé, au sein de l'étude de **Dovey et al.**, venant appuyer les résultats de l'étude de **Kim, Schachter et Ding**, a comparé l'agoniste de la GnRH associé à la rhCG seule pour la maturation finale des ovocytes en termes de capacité à améliorer les taux d'implantation et de grossesses cliniques au cours du cycle des antagonistes de la GnRH. (65) Ils ont trouvé que le taux de grossesses cliniques, d'implantations et de naissances vivantes étaient significativement plus élevées chez les femmes recevant l'agoniste de la GnRH plus rhCG que chez celles recevant de la rhCG seule, mais l'incidence du SHO était similaire dans les 2 groupes. Dans cette étude randomisée, les cliniciens qui géraient les cas n'étaient pas en aveugle. Le manque d'aveuglement des investigateurs peut influencer les résultats de l'étude. La conception randomisée, en double aveugle, double factice, peut être plus fiable. Cependant, considérant que la population étudiée était homogène du fait que tous les patients ont reçu un traitement de FIV en unité d'infertilité, les sujets ont été randomisés en utilisant des enveloppes scellées et une liste générée par ordinateur, la réponse ovarienne à la gonadotrophine a été clairement évaluée par échographie transvaginale par un seul enquêteur, et cette méthode randomisée a été vérifiée par un statisticien; tout biais potentiel lié à la conception sans insu de notre étude semblerait être insignifiant. Différentes méthodes de déclenchement dans les cycles de stimulation ovarienne basées sur les antagonistes de la GnRH sont nécessaires pour personnaliser le protocole de stimulation en fonction des caractéristiques du patient.

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Ainsi pour résumer les résultats de quelques études, **Seval**(66) a constaté que le double déclenchement pouvait augmenter le nombre d'ovocytes matures et d'embryons et pouvait améliorer les taux de grossesse. **Lin**(67) a suggéré que le double déclenchement pouvait améliorer les résultats de la grossesse mais que la qualité de l'embryon n'était pas améliorée par rapport à celle du déclenchement seulement par l'hCG. De plus, **Decler**(68) a démontré que les taux de grossesses et de grossesses en cours étaient plus bas dans le groupe à double déclenchement que dans le groupe à déclenchement simple par hCG, malgré le fait que le nombre d'embryons de bonne qualité était significativement plus élevé dans le premier.

Ainsi, l'efficacité du double déclenchement pour la maturation finale des ovocytes dans le protocole antagoniste reste incertaine et n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

Agonistes de la GnRH et insuffisance lutéale :

L'administration d'une dose unique de GnRHa entraîne une déficience de la fonction du corps jaune (CL), entraînant une diminution de la libération des peptides vasoactifs, tels que le facteur de croissance endothélial susceptible en contre partie d'éviter le SHO. (69) Cela est dû à la demi-vie plus courte de la poussée de LH endogène, qui entraîne une défaillance de la fonction du CL et une suppression ultérieure des effets de l'hypophyse, entraînant une lutéolyse précoce. (70) De plus, les niveaux supraphysiologiques de l'œstradiol et de la progestérone suite à la stimulation ovarienne inhibent directement la sécrétion de LH par l'hypophyse par le biais d'actions de rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. (71) (72) Fait important, la LH joue un rôle important au cours de la phase lutéale, non seulement pour la fonction du corps jaune, mais également pour la régulation de la hausse des facteurs de croissance et des cytokines impliqués dans l'implantation précoce. (73) (74) La quantité de LH nécessaire pour le soutien de la fonction du corps jaune et l'implantation précoce est actuellement inconnue, les niveaux de LH ne peuvent donc pas être utilisés pour surveiller la phase lutéale.

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Une supplémentation optimale en stéroïdes de la phase lutéale après le déclenchement par la GnRHa est importante en raison des nombreuses données disponibles dans la littérature concernant le profil anormal des stéroïdes en phase lutéale. (75) (76) Plusieurs études ont tenté de compléter la phase lutéale après le déclenchement par la GnRHa en utilisant un support de phase lutéale similaire à celui utilisé après le déclenchement par l'hCG, avec des résultats décevants.

Fauser et al.(76) ont utilisé seulement de la progestérone en IM (50 mg) comme soutien lutéal pendant plus de 2 semaines et ont obtenu un taux de grossesse en cours de 18% et 20% pour les patientes déclenchées par la Triptoréline ou le Leuprolide, respectivement.

Toutes les patientes de l'étude **Humaidan et al.**(77) ont reçu de la progestérone par voie vaginale et orale tous les jours, à partir du lendemain du prélèvement d'ovocytes et jusqu'au jour du test de grossesse, pour obtenir un taux de grossesse clinique de seulement 6%. Ces résultats médiocres ont peut-être été attribués à l'arrêt prématuré de la supplémentation hormonale. (78)

Dans l'étude de **Kolibianakis et al.**(79), l'un des centres participants a utilisé de la progestérone vaginale (600 mg en trois doses séparées) et de l'œstradiol oral (4 mg/j) à partir du lendemain du prélèvement de l'ovocyte jusqu'à 7 semaines de gestation, atteignant ainsi un taux de grossesse en cours de 5,6%. . L'autre centre de l'étude n'a utilisé que des traitements vaginaux et IM de la progestérone, sans prise d'œstradiol, jusqu'à la 7^{ème} semaine de gestation et a signalé un taux de grossesse en cours de 2,9%. L'essai a été arrêté prématurément en raison du faible taux de grossesse en cours.

En adoptant l'approche selon laquelle la supplémentation régulière est sous-optimale, lors d'un essai contrôlé randomisé, le groupe d'étude a utilisé un soutien intensif de la phase lutéale et une surveillance des taux de stéroïdes sériques après le déclenchement par la GnRHa avec un excellent taux de grossesse en cours de 53,3%. (80) Toutes les patientes ont reçu 50 mg de progestérone en IM par jour à partir de la soirée après la récupération de l'ovocyte et

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

ont continué jusqu'à la 10^{ème} semaine de gestation. En outre, ils ont reçu trois patchs transdermiques de 0,1 mg d'œstradiol tous les deux jours, à compter du lendemain du prélèvement d'ovocytes. Les E2 et P sériques ont été mesurés le jour du transfert d'embryon, une semaine après le prélèvement d'ovocytes et une fois par semaine par la suite. La dose de patchs d'œstradiol transdermiques a été augmentée, si nécessaire, jusqu'à un maximum de quatre patchs de 0,1 mg tous les deux jours, et / ou par l'addition de l'œstradiol par voie orale pour maintenir le taux sérique d'E2 > 200 pg/mL. La dose IM de progestérone a également été augmentée, si nécessaire, jusqu'à un maximum de 75 mg par jour et / ou l'ajout de progestérone vaginale pour maintenir un taux sérique de P > 20 ng/mL.

Le type idéal de soutien de la phase lutéale après le déclenchement par un agoniste de la GnRH est toujours à l'étude, mais il est évident qu'une certaine forme de soutien stéroïdien intensif avec un ajustement approprié de la dose sont indispensables. La voie idéale de l'administration de la progestérone après la stimulation ovarienne est encore discutable (81) (82), bien qu'il soit probable que la voie IM sera préférable après le déclenchement par la GnRHa en raison de la phase lutéale anormale et de la nécessité d'une supplémentation et d'une surveillance adéquates.

Bien que la preuve de supplémentation en œstradiol après le déclenchement par l'hCG dans le traitement de FIV soit faible (81) (83) (84), elle peut être nécessaire après le déclenchement par la GnRHa en raison de la défaillance de la fonction du corps jaune. De plus, la voie d'administration d'œstradiol peut être importante pour corriger la phase lutéale anormale et il est possible que l'utilisation des patchs transdermiques d'œstradiol soit préférable car elle évite l'effet de premier passage de l'œstradiol oral. L'utilisation de l'œstradiol vaginal ou IM dans le cadre du déclenchement par la GnRHa n'a pas été étudiée.

La supplémentation en stéroïdes pendant la phase lutéale et le début de la grossesse ne doit pas être interrompue tôt, car il a été démontré que la hausse endogène d'hCG au début de la grossesse peut ne pas être suffisante pour sauver la lutéolyse précoce qui survient

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

après le déclenchement par la GnRHa. (85) Il est à noter que d'autres groupes qui ont appliqué un protocole de soutien lutéal intensif similaire ont également signalé des résultats favorables avec des transferts récents. (86) (87)

Pour résumer les choses en peu de mots, la GnRH a maintenant été établie comme étant étroitement liée au dysfonctionnement du corps jaune, ce qui conduit à une insuffisance de la phase lutéale et à une diminution du taux de grossesse.

Dans une étude récente de **Dovey et al.**, il a été démontré qu'un petit bolus d'hCG sauvait la phase lutéale après le déclenchement par les agonistes de la GnRH. (88)

Analogues de la GnRH et effets sur l'endomètre :

À ce jour, l'effet des antagonistes de la GnRH sur la réceptivité de l'endomètre reste controversé. Des récepteurs de la GnRH ont été identifiés dans l'endomètre humain et, par conséquent, des analogues de la GnRH peuvent avoir un effet direct ou indirect sur l'endomètre. (89)

Devroey et al. (90) ont indiqué que les antagonistes de la GnRH pouvaient retarder le développement de l'endomètre et que, par conséquent, l'implantation de l'embryon pouvait être perturbée par un endomètre déphasé lors des cycles antagonistes de la GnRH.

Les analogues de la GnRH peuvent jouer un rôle direct dans l'endomètre. Au cours du cycle antagoniste, les récepteurs de l'endomètre seront liés à l'antagoniste de la GnRH, ce qui pourrait avoir un effet néfaste sur l'endomètre. (91) Cependant, la GnRH a une affinité de liaison plus forte aux récepteurs de la GnRH que les antagonistes de la GnRH. (92) Cette forte liaison chasse immédiatement l'antagoniste des récepteurs de la GnRH dans l'endomètre et active les récepteurs de la GnRH. (92) De plus, **Rackow**(93) a suggéré que la réceptivité de l'endomètre diminuait en raison du niveau d'expression réduit dans le cycle des antagonistes de la GnRH. Cependant, le rôle des effets extra hypophysaires de la molécule de GnRH pourrait avoir un rôle crucial dans la réceptivité de l'endomètre, l'implantation et l'invasion

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

trophoblastique, qui pourraient avoir des effets favorables sur les taux d'implantation et de grossesse. (94)

Gonen(95) a utilisé pour la première fois une GnRHa comme déclencheur final de la maturation des ovocytes en 1990. Par la suite, diverses études ont démontré l'utilisation de la GnRH pour la maturation finale des ovocytes au lieu du déclencheur classique hCG (96) (97) vu que le déclenchement par la GnRH pouvait entraîner un pic de LH et FSH plus proches des pics physiologiques (95), et s'est avérée favorable dans les protocoles antagonistes de la GnRH, car elle présente un risque de SHO inférieur à celui du déclencheur classique (hCG). Cependant, un nombre croissant d'études a révélé que l'utilisation de la GnRH n'est pas une meilleure stratégie en raison de mauvaises perspectives de grossesse.(97) (98)

Plus tard, les scientifiques ont tenté de modifier le déclenchement de l'ovulation en utilisant un seul bolus de GnRH plus une dose réduite ou standard d'hCG; cet effort a permis des progrès décisifs. L'une des stratégies optionnelles suggérées est l'ajout d'un bolus standard d'hCG (5 000 à 10 000 UI) le jour du déclenchement par la GnRH. Toutefois, la question de savoir si l'ajout de l'hCG le jour du déclenchement par la GnRH produit un meilleur résultat, reste controversée. De plus, il n'a été trouvé aucune revue systématique fournissant des preuves explicites à propos de la supériorité de l'un des deux protocoles de déclenchement.

La dose optimale d'hCG qui n'a pas d'effet négatif sur la réussite de la grossesse doit être déterminée. Des combinaisons d'agoniste de la GnRH et de diverses doses d'hCG en fonction des réponses ovariennes doivent être explorées plus avant afin d'équilibrer les taux de grossesses cliniques et les taux de SHO.

En général, l'hCG, qui peut mimer la montée subite de l'hormone lutéinisante (LH) endogène, est couramment utilisée pour la maturation finale des ovocytes. (99) Cependant, les concentrations en LH et en FSH n'augmentent pas et la maturation des ovocytes repose principalement sur l'activité LH de l'hCG. (100) (101) En revanche, la GnRH peut induire un pic

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

qui mime le pic naturel de LH et de FSH au milieu du cycle. (102) La flambée de FSH supplémentaire est bénéfique pour la reprise de la méiose de l'ovocyte, la formation de récepteurs de LH, l'expansion des cumulus et la libération des enzymes protéolytiques, qui jouent un rôle crucial dans la maturation des ovocytes. (103) (104) En outre, certaines études ont suggéré que la GnRH pouvait éliminer le risque de SHO et que son nombre d'ovocytes matures était nettement supérieur à celui du déclenchement par de l'hCG. (105)

L'insuffisance ovarienne constitue un vrai challenge en FIV vu la réponse sous optimale avec un nombre d'ovocytes réduit. (106) **Lukaszuk et al.**, dans leur étude, ont montré, qu'un taux d'AMH inférieur à 1,4 ng/ml était associé à taux de réussite diminué des naissances vivantes chez les femmes subissant une FIV. (107) Une étude effectuée par **Mahajan** en 2016, analysant un sous- groupe de femmes ayant eu un taux d'AMH inférieur à 1,4 ng/ml qui étaient déclenchées par l'hCG et la GnRHa, dans laquelle n'a été trouvée aucune différence significative dans le nombre d'embryons utilisables dans les deux groupes.

Cette étude a donc abouti à ce qu'il n'y a pas de différence significative dans les résultats en termes de nombre d'ovocytes matures, de taux de fécondation et d'embryons utilisables au troisième jour, en utilisant soit le double déclenchement, soit le déclenchement conventionnel. L'utilisation de tout type de déclenchement peut être basée sur le type de patient, par exemple, pour un patient qui présente un risque de SHO, on peut opter pour un double déclenchement, car il utilise une dose plus faible d'hCG. Cependant, des études et des recherches futures sont nécessaires pour confirmer ces résultats et améliorer leur compréhension.



Conclusion



Les ovocytes matures sont indispensables à la fécondation dans le cadre de la procédure de FIV. De plus en plus de preuves indiquent qu'un déclenchement par la GnRH associée à l'hCG est un meilleur choix pour la maturation finale des ovocytes dans le protocole antagoniste car cette stratégie peut non seulement éviter le SHO, mais également améliorer les résultats de la grossesse. (108) Cependant, cette conclusion est encore contestable. Or, dans notre étude randomisée de 51 patients, aucune différence statistiquement significative n'avait été concrétisée, ni en terme de nombre total d'ovocytes, ni en terme de nombre d'ovocytes matures obtenus, ni en terme de taux de grossesse et de FCS entre les patientes ayant été déclenchées simultanément par la GnRH et l'hCG et ceux déclenchées seulement par hCG.

Pour conclure, l'agoniste de la GnRH et l'hCG en tant que double déclenchement, étaient équivalentes à l'hCG pour déclencher la maturation des ovocytes et même dans les résultats de la reproduction. D'autres études contrôlées randomisées et intensives devraient être menées pour étudier l'efficacité du double déclenchement.



Annexes



Annexes 1:

LISTE DES GRAPHIQUES

FIGURE1–DONNEES GENERALES

FIGURE2–DESCRIPTION DE LA POPULATION FEMININE EN FIV

FIGURE3–DESCRIPTION DE LA POPULATION MASCULINE EN FIV

FIGURE4–ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES DES LES FEMMES

FIGURE5–DESCRIPTION DE LA CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES

FIGURE6–EXPOSITION TABAGIQUE CHEZ LES COUPLE

FIGURE7–TYPE D'INFERTILITE

FIGURE8–DUREE D'INFERTILITE

FIGURE9–LES INDICATIONS EN FIV

FIGURE10–LES INDICATIONS MASCULINES EN FIV

FIGURE11–DESCRIPTION DE L'IMC DES PATIENTES

FIGURE12–TYPE DE PROTOCOLE DE STIMULATION

FIGURE13–PRODUIT DE STIMULATION

FIGURE14–TIMING DES ECHOGRAPHIES

FIGURE15–PRISE DE LETROZOLE PAR LES FEMMES

FIGURE16–DUREE DE STIMULATION

FIGURE17–TRANSFERT EMBRYONNAIRE

LISTES DES SCHEMAS

SCHEMA1 : RAPPEL SUR LA TECHNIQUE DE FIV

SCHEMA2 : PROTOCOLE DE STIMULATION AGONISTE LONG

SCHEMA3 : PROTOCOLE DE STIMULATION AGONISTE COURT

SCHEMA4 : PROTOCOLE DE STIMULATION ANTAGONISTE

Annexes 2 :

Liste des tableaux

- **TABLEAU I** : DESCRIPTION DE LA POPULATION FEMININE EN FIV SELON LES TRANCHES D'ÂGE
- **TABLEAU II** : ÂGE DES FEMMES DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU III** : DESCRIPTION DE LA POPULATION MASCULINE EN FIV SELON LES TRANCHES D'ÂGE
- **TABLEAU IV** : ÂGE DES FEMMES DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU V** : EXPOSITION TABAGIQUE DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU VI** : DUREE D'INFERTILITE DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU VII** : LES RANGS DE TENTATIVES EN FIV
- **TABLEAU VIII** : IMC DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU IX** : CFA DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU X** : DOSE DE GONADOTROPHINES DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU XI** : NOMBRE DES FOLLICULES DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU XII** : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES EN FIV
- **TABLEAU XIII** : NOMBRE D'OVOCYTES ET D'EMBRYONS DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU XIV** : TAUX DE GROSSESSE DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU XV** : TAUX D'AVORTEMENT DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU XVI** : CARACTERISTIQUES GENERALES DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU XVII** : RESULTATS DE LA POPULATION DANS LES DEUX GROUPES
- **TABLEAU XVIII** : DESCRIPTION DU NOMBRE D'OVOCYTES MATURES ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XIX** : DESCRIPTION DE L'ÂGE ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XX** : DESCRIPTION DE LA DUREE D'INFERTILITE ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XXI** : DESCRIPTION DE L'IMC ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XXII** : DESCRIPTION DU CFA ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XXIII** : DESCRIPTION DE LA DOSE TOTALE DES GONADOTROPHINES ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XXIV** : DESCRIPTION DU NOMBRE DES FOLLICULES LE JOUR U DECLenchement ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

- **TABLEAU XXV** :DESCRIPTION DU NOMBRE DES FOLLICULES SUPERIEUR À 16mm ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XXVI** :DESCRIPTION DU NOMBRE TOTAL D'OVOCYTES ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XXVII** :DESCRIPTION DU NOMBRE D'OVOCYTES MATURES ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XXVIII**:DESCRIPTION DU NOMBRE D'EMBRYONS TRANSFERES ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XXIX** :DESCRIPTION DU TAUX DE GROSSESSE ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES
- **TABLEAU XXX** :DESCRIPTION DU TAUX FCS ENTRE LES DEUX GROUPES DANS DIFFERENTES ETUDES



Intérêt du double déclenchement dans la FIV

Double déclenchement

☐

Simple déclenchement

☐

Interrogatoire :

1. Âge de la patiente :

2. Âge du mari :

3. Antécédents personnels : *oui*

non

☐☐

• *Médicaux :*

oui

non

○ *Tuberculose*

oui

non

○ *Maladie chronique*

oui

non

○ *Diabète*

oui

non

○ *HTA*

oui

non

○ *Autres :*

• *Chirurgicaux :*

oui

non

Extra gynécologiques : *oui*

non

Autres :

☐☐

Gynécologiques : *oui*

☐☐

GEU :

oui

non

FIV :

oui

non

Nb de tentatives :

1

☐

2

☐

3

☐

Insémination :

oui

non

Nb de tentatives :

1

☐

2

☐

3

☐

Autres :

• *Gynécologiques :*

oui

non

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Cycle menstruel : régulier ☐ irrégulier ☐

Type de contraception : Pas de contraception ☐ orale ☐
DIU ☐

injectable ☐

☐

- Durée de contraception : ☐
- Infections génitales oui ☐ non ☐
- Endométriose oui ☐ non ☐
- OPK oui ☐ non ☐
- Obstétricaux :
 - Gestité : ☐
 - Parité : ☐
 - Avortement : ☐
 - Accouchement prématuré : ☐
 - Accouchement de terme : ☐
- Toxiques :
 - Tabagisme actif oui ☐ non ☐
 - Alcoolisme oui ☐ non ☐
 - Tabagisme passif oui ☐ non ☐
- Histoire de l'infertilité :
 - Durée de mariage : ☐
 - Type d'infertilité : primaire ☐ secondaire ☐
 - Troubles sexuels : oui ☐ non ☐
 - Nombre de mois avec rapports sexuels non protégés et réguliers : ☐

4. examen physique :

a. examen général :

- Poids : ☐
- Taille : ☐
- IMC : ☐
- Pilosité : normale ☐ hirsutisme ☐

b. reste de l'examen physique : normal ☐ anormal ☐ si anormal :

Anomalie : ☐

5. Explorations paracliniques de l'infertilité :

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

a. Bilan féminin :

1.Echographie pelvienne : faite ☐ non faite ☐
si faite :
Jour du cycle J2 ☐ J5 ☐
Normale ☐ Anomalie ☐
OPK oui ☐ non ☐
CFA Normal ☐ Bas ☐ OVD : OVG :

2.Hystérosalpingographie : faite ☐ non faite ☐
si faite : normale ☐ anomalie ☐
synéchies oui ☐ non ☐
polypes oui ☐ non ☐
fibrome oui ☐ non ☐
hydrosalpinx oui ☐ non ☐
OPK oui ☐ non ☐
Imperméabilité tubaire oui ☐ non ☐
proximale ☐ stale unil ☐ érale bil ☐ érale ☐

3.Bilan hormonal:
Dosage de FSH : Fait ☐ Non fait ☐ Normal ☐ Elevé ☐ Taux :
Dosage de AMH : Fait ☐ Non fait ☐ Normal ☐ Bas ☐ Taux :

4.Sérologie : Faite ☐ Non faite ☐
HVB oui ☐ non ☐ HVC oui ☐ non ☐ HIV oui ☐ non ☐
Rubéole oui ☐ non ☐ TOXO oui ☐ non ☐
TPHA oui ☐ non ☐ VDRL oui ☐ non ☐

b. Bilan masculin

1.Spermogramme : Fait ☐ Non fait ☐
Normal ☐ Anomalie ☐
Azoospermie oui ☐ non ☐ Oligospermie oui ☐ non ☐
Asthéno spermie oui ☐ non ☐ Térato spermie oui ☐ non ☐
Asthéno spermie OATS (oligoasthénotératozoospermie) oui ☐ non ☐
Volume en (ml) :
Concentration (million /ml) :
Formes vivantes(%) :
Formes mobiles(%) : a : b : a+b :
Nb total : (a+b) x Concentration x Volume :
Formes anormales(%) :

2.Spermoculture : Faite ☐ Non faite ☐
si faite : Négative ☐ Positive ☐

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

3.Sérologie : **Faite** ☐ **Non faite** ☐
HVB **oui** ☐ **non** ☐ **HVC** **oui** ☐ **non** ☐ **VIH** **oui** ☐ **non** ☐
TPHA **oui** ☐ **non** ☐ **VDRL** **oui** ☐ **non** ☐

4. Echo testiculaire : **Faite** ☐ **Non faite** ☐
Si faite : **Normale** ☐ **Anomalie** ☐
 Autres :

5.Caryotype (si oligospermie) : **Fait** ☐ **Non fait** ☐

Cause retenue de l'infertilité :

Infertilité tubaire ☐ **Infertilité masculine** ☐
Endométriose ☐ **Cause utérine** ☐ **Dysovulation** ☐ **Inexpliquée** ☐
Autre :

6.Déroulement de la FIV :

a. Type de protocole :
 Fixe ☐ **Flexible** ☐

b. Stimulation ovarienne :

Produit :Gonal-F ☐ **Gonal-F+Menopur** ☐

Dose de départ(Unités /jour) :

Dose totale(Unités)(dose de départ x Nb de jours de stimulation):

Monitoring ovarien (échographie) :

+Taille du plus grand follicule le jour du déclenchement(mm) :

+Jour d'introduction de l'antagoniste(Cétrotide®) : **J7** ☐ **J6** ☐ **J5** ☐ **J8** ☐

+Timing des échos :

J1,J6,J8,J9J1,J6,J8,J9,J10 ☐ **J1,J6,J8...J11** ☐ ☐
 J1,J6,J8,...J12 ☐ **J1,J6,J8,...J13** ☐ **J1,J6,J8...J14** ☐
 J1,J6,J8...J10...J17 ☐

Létrozole® : **Oui** ☐ **Non** ☐

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Posologie(mg /j) : 5 ☐ 10 ☐
Durée(jour) : 5 ☐ 6 ☐

c)Déclenchement :

Posologie HCG (OVITRELLE®mcg) : 250 ☐

Jour du déclenchement :

J9 ☐ J10 ☐ J11 ☐ J12 ☐ J13 ☐ J14 ☐ J17 ☐

Nombre des follicules le jour du déclenchement :

Nombre des follicules dont le diamètres<14mm :

Nombre des follicules dont le diamètre 14-16mm :

Nombre des follicules dont le diamètres>16mm :

d)Transfert :

Facile ☐ Difficile ☐

e)Résultats :

Nombre total d'ovocytes :

Nombre d'ovocytes matures :

Nombre d'embryons J3 :

Nombre d'embryons J5 :

Nombre d'embryons transférés :

Grossesse : oui non ☐ ☐

f)Pronostic de Grossesse :

FCS oui ☐ non ☐

Avortement tardif oui ☐ non ☐

GEU oui ☐ non ☐

Accouchement prématuré oui ☐ non ☐

Accouchement à terme : oui ☐ non ☐

Grossesse en cours :oui non ☐ ☐



Résumés



RESUME

Un couple sur six consultera un médecin pour des difficultés à concevoir.

L'infertilité est devenue de plus en plus fréquente et constitue un réel problème de santé publique. Les techniques d'assistance médicale à la procréation, entre autres la FIV, ont été développées pour aider les couples concernés à concrétiser leur projet de conception.

Les protocoles antagonistes ont ouvert la possibilité de nouveaux modes de déclenchement, participant à la mise en place du concept d'éradication du SHO, et aux évolutions significatives de la prise en charge des patients, allant à la fois vers plus d'efficacité et plus de sécurité.

Le déclenchement de l'ovulation peut être réalisé par agoniste de la gonadolibérine (GnRH), associé à une petite dose d'hormone chorionique gonadotrope (hCG) (double déclenchement), en particulier chez les mauvaises répondeuses ou après un antécédent d'immaturité ovocytaire.

Ce travail a pour objectif principal de démontrer l'intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro comparé au déclenchement simple, autrement dit, d'évaluer si le double déclenchement est plus efficace que l'hCG, conventionnellement utilisée, pour obtenir un plus grand nombre d'ovocytes matures et de grossesses, et ceci en se basant sur l'analyse des résultats des patientes ayant bénéficié de la FIV au sein du service de PMA du CHU Mohamed VI de Marrakech pendant ces dernières années à partir de l'année 2017.

Une étude comparative rétrospective comparant deux groupes de patients, chacun ayant subi un protocole différent de déclenchement, a été réalisée. Tous les patients ont reçu une stimulation ovarienne pour la fécondation in vitro (FIV) en utilisant un protocole antagoniste, utilisant soit la FSH recombinante (Gonal-F®) seule, soit associée à une FSH humaine

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

(Menopur®). 51 patients ont été répartis en deux groupes (17 dans le double déclenchement versus 34 dans le déclenchement simple) avec des paramètres cliniques et paracliniques pratiquement similaires (âge, durée d'infertilité, IMC, CFA, dose totale de gonadotrophines, nombre des follicules le jour du déclenchement...etc). Le premier groupe (groupe d'étude) a été déclenché avec une combinaison d'agoniste GnRH + hCG, alors que le second (groupe de contrôle) ayant reçu de l'hCG seule.

Le critère principal analysé, était le nombre d'ovocytes matures, les autres critères étaient le nombre total d'ovocytes récupérés le jour de la ponction, le nombre d'embryons à J3 et à J5 le nombre d'embryons transférés, le taux de grossesse et enfin le taux de FCS. Les résultats de cette étude ont indiqué qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, d'étude et de contrôle en terme de tous les paramètres étudiés. Le nombre total d'ovocytes était de 7,1 vs 6,4 / $p=0,68$, le nombre d'ovocytes matures était de 4,6 vs 4,1 / $p=0,62$, le nombre d'embryons à J3 était de 2,9 vs 2,0 / $p=0,2$, le nombre d'embryons à J5 était de 0,3 vs 0,03 / $p=0,13$, le nombre d'embryons transférés était de 2,1 vs 1,8 / $p=0,48$, le taux de grossesse était de 5,9% (1 gsse) vs 26,5% (9 gsses) / $p=0,14$ et pour finir, le taux de FCS était de 0% (0 FCS) vs 22,2% (2 FCS) / $p=1$.

Pour conclure, l'agoniste de la GnRH et l'hCG en tant que double déclenchement, étaient équivalentes à l'hCG pour déclencher la maturation des ovocytes et même dans les résultats de la reproduction. D'autres études contrôlées randomisées et intensives devraient être menées pour étudier l'efficacité du double déclenchement.

ABSTRACT

One in six couples will consult a doctor for difficulties to conceive.

Infertility has become more and more frequent and constitutes a real public health problem. Medical assistance techniques for procreation, including IVF, have been developed to help the concerned couples to realize their pregnancy project.

The antagonistic protocols opened the possibility of new modes of triggering, participating in the implementation of the concept of eradication of OHSS, and significant evolutions of patient care, going both towards more efficiency and more of security.

The triggering of ovulation can be achieved by gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist, associated with a small dose of chorionic gonadotrophic hormone (hCG) (double trigger), particularly in poor responders or after a history of oocyte immaturity.

The main purpose of this work is to demonstrate the value of double triggering in in vitro fertilization compared to simple triggering, in other words, to assess whether double triggering is more efficient than hCG, conventionally used, to obtain a larger number of mature oocytes and pregnancies, and this, based on the analysis of the results of patients who performed in vitro fertilization in the department of medically assisted procreation of the university hospital center Mohamed VI in Marrakech during the last years from the year 2017.

A retrospective comparative study comparing two groups of patients, each one triggered by a different protocol, was performed. All patients have received ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF) using an antagonistic protocol, using either recombinant FSH (Gonal-F®) alone or associated with FSH human (Menopur®). 51 patients were divided into two groups (17 in the double trigger vs. 34 in simple trigger) with substantially similar clinical and paraclinical parameters (age, duration of infertility, BMI, CFA, total dose of gonadotropins, number of follicles on the triggering day... etc). The first group (study group) was triggered

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

with a combination of GnRH + hCG agonist, while the second (control group) receiving hCG alone.

The primary criterion analyzed, was the number of mature oocytes was analyzed, the other criteria were the total number of oocytes retrieved on the day of the puncture, the number of embryos at day 3 and day 5, the number of embryos transferred, the pregnancy rate and finally the spontaneous miscarriage rate. The results of this study indicated that there was no difference statistically significant between the two groups, study and control groups, in terms of all the parameters studied. The total number of oocytes was 7.1 vs 6.4 / $p = 0.68$, the number of mature oocytes was 4.6 vs 4.1 / $p = 0.62$, the number of embryos at day 3 was 2.9 vs 2.0 / $p = 0.2$, the number of embryos at day 5 was 0.3 vs. 0.03 / $p = 0.13$, the number of embryos transferred was 2.1 vs 1.8 / $p = 0.48$, the pregnancy rate was 5.9% (1 pregnancy) vs 26.5% (9 pregnancies) / $p = 0.14$ and finally, spontaneous miscarriage rate was 0% (0 spontaneous miscarriage) vs 22.2% (2 spontaneous miscarriages) / $p = 1$.

To conclude, the GnRH agonist and the hCG as a double trigger, were equivalent to hCG, to trigger oocyte maturation and even reproduction results. Other randomized and intensive controlled studies should be conducted to study the effectiveness of double triggering.

ملخص

يستشير واحد من كل ستة أزواج الطبيب لصعوبات في الحمل.

أصبح العقم أكثر تواترا ، كما أصبح يشكل مشكلة حقيقية للصحة العامة.

تم تطوير تقنيات الإنجاب بمساعدة طبية ، بما في ذلك التلقيح الاصطناعي المجهري ، لمساعدة الأزواج المعنيين بالأمر لتحقيق مشروع الحمل.

لقد فتحت البروتوكولات المعاكسة إمكانية ظهور أنماط جديدة للتفجير ، و المشاركة في تنفيذ مفهوم القضاء على أعراض فرط تحفيز المبيض ، كما أحدثت تطورات هامة في رعاية المرضى ، مما ساهم في مزيد من الكفاءة و الأمن.

يمكن تفجير الإباضة بواسطة استعمال موجهة الغدد التناسلية (GnRH) مع موجهة الغدد التناسلية المشيمية (hCG) ، وذلك خاصة عند المستجيبات الضعيفة ، أو في حالة وجود سوابق عدم نضج البويضات.

الغرض الرئيسي من هذه الدراسة هو إظهار أهمية التفجير المزدوج في إطار التلقيح الاصطناعي المجهري (الإخصاب الأنبوبي) ، مقارنة بالتفجير التقليدي ، بعبارة أخرى ، اختيار فعالية التفجير المزدوج مقارنة بالتفجير التقليدي ، المستعمل عادة للحصول على عدد أكبر من البويضات الناضجة وعدد أكبر في معدل الحمل ، وهذا بناء على تحليل نتائج نساء خضعن للتلقيح الاصطناعي المجهري في مركز الإنجاب بالمساعدة الطبية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش خلال السنوات الأخيرة ابتداء من سنة 2017.

لقد قارنت دراسة رجعية ، مجموعة من المرضى ، كل مجموعة خضعت لتفجير مختلف ، كل المرضى تلقوا تحفيزا مبيضيا في إطار التلقيح الاصطناعي المجهري ، باستخدام بروتوكول معاكس ، باستخدام إما هرمون تحفيز الجريبات (FSH) المؤتلفة (Gonal-F°) وحده ، أو باستخدامه مع هرمون تحفيز الجريبات من أصل بشري (Menopur°) .

تم تقسيم 51 مريض إلى مجموعتين (17 استعملوا التفجير المزدوج مقابل 34 استعملوا التفجير التقليدي). كل المرضى كانت لديهم تقريبا نفس المعايير السريرية (السن ، مدة العقم ، مؤشر كتلة الجسم ، حساب بصيلات الغريبة CFA ، الجرعة الإجمالية للغدد التناسلية Gondotrophines ، عدد البصيلات يوم السحب ، .. الخ).

المجموعة الأولى (مجموعة الدراسة) استعملت التفجير بواسطة مواجهة الغدد التناسلية GnRH إضافة إلى موجهة الغدد التناسلية المشيمية hCG في حين أن المجموعة الثانية (مجموعة الاختبار) استعملت التفجير بواسطة موجهة الغدد التناسلية المشيمية hCG .

المعيار الأساسي الذي تم تحليله هو عدد البويضات الناضجة ، بقية المعايير كانت : عدد البويضات التي تم استرجاعها يوم السحب ، عدد الأجنة في اليوم الثالث والخامس ، عدد الأجنة المنقولة ، معدل الحمل وأخيرا معدل الإجهاض التلقائي.

أشارت نتائج هذه الدراسة أنه لا يوجد فرق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين ، أي مجموعة الدراسة والاختيار، من حيث كل المعايير المدروسة ، بحيث كان العدد الإجمالي للبويضات 7,1 مقابل $p = 0.68 / 6.4$ ، عدد البويضات الناضجة كان 4,6 مقابل $p = 0.62 / 4.1$ ، عدد الأجنة في اليوم الثالث كان 2,9 مقابل $p = 0.2 / 2.0$ ، عدد الأجنة في اليوم الخامس كان 0.3 مقابل $p = 0.13 / 0.03$ ، عدد لأجنة المنقولة كان 2,1 مقابل $p = 0.48 / 1.8$ ، معدل الحمل كان 5,9 % (أي حالة حمل واحدة) مقابل 26,5 % (أي 9 حالات حمل) / $p = 0.14$ ، و أخيرا كان معدل الإجهاض التلقائي 0 % (أي 0 حالة إجهاض) مقابل 22.2 % (أي حالتي إجهاض / $p = 1$.

في الختام ، لم تثبت فعالية أكثر في استعمال التفجير المزدوج مقارنة باستعمال التفجير التقليدي ، من حيث تحفيز نضوج البويضات إضافة إلى نتائج التكاثر. ينبغي إذن إجراء مزيد من الدراسات العشوائية و المكثفة ، لدراسة فعالية التفجير المزدوج.



Bibliographie



- 1. Jeff Wang,**
Mark V Sauer /In Vitro fertilization (IVF) : a review of 3 decades of clinical innovation and technological Advancement /Therapeutics and Clinical Risk Management 2008:2(4) 355–364.
- 2. gynecologie-pratique.com/journal/article/0014685-epidemiologie-de-la-fertilite**
- 3. Leridon H.**
«L'espèce humaine a-t-elle un problème de fertilité ? » /Population et sociétés, 2010, 471.
- 4. Leridon H.**
«Stérilité et hypofertilité : du silence à l'impatience ? » Population, 1991, 46 (2) : 227–248.
- 5. Kazemijalish, H., Ramezani Tehrani, F., Behboudi-Gandevani, S., Hosseinpanah, F., Khalili, D., & Azizi, F. (2015).**The Prevalence and Causes of Primary Infertility in Iran: A Population-Based Study. Global Journal of Health Science, 7(6). doi:10.5539/gjhs.v7n6p226.
- 6. Katherine Péloquin, Ph. D.Psychologue.**
L'infertilité une réalité sociale et conjugale sur laquelle il faut se pencher. l'Université de Montréal et chercheure au Centre de recherche interdisciplinaire sur les problèmes conjugaux et les agressions sexuelles (CRIPCAS).
- 7. Bydlowski M.**
Les enfants du désir. Odile Jacob, 2008. 18.
- 8. Rogiers L.**
La grossesse incertaine. PUF, 2003.
- 9. Poncelet C.,**
Sifer C. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Paris : Springer-Verlag, 2011, 693 p.
- 10. Steptoe P.C., Edwards R.G.**
«Birth after the reimplantation of a human embryo ».Lancet, 1978, 2 (8085), 880–82.
- 11. Steures P., Van der Steeg J.W., Hompes P.G. et al.**
«Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis : a randomised clinical trial». Lancet, 2006, 368, 216–21.
- 12. Mejia Quijano C., Germond M.,**
Ansermet F. Parentalité stérile et procréation médicalement assistée, le dégel du devenir. Erès, 2006, p. 205–221.
- 13. Ohl J., Fernandes A., et al.**
«Impact de l'infertilité et de l'assistance médicale à la procréation sur la sexualité ». Gyn Obst Fert, 2009; 37 : 25–32.

14. **J.Pouly.**
Résultats de l'assistance médicale à la procréation en France: sommes nous mauvais?
Gynécologie obstétrique et fertilité 35 (2007)30-37.
15. **INSERM:** <http://www.inserm.fr/layout/set/print/thematiques/biologie-cellulairedeveloppement-et-evolution/dossiers-d-information/assistance-medicale-a-la-procreation>. Consulté le 07/01/2016.
16. **Item 30: Assistance Médicale à la Procréation (AMP), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).**
17. **Fanchin, R.**
(2018). *In Vitro Fertilization (IVF) .Reference Module in Biomedical Sciences*.doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.95849-5.
18. **Florence LESOURD.**
Stimulation Ovarienne Gynécologie Obstétrique et Médecine de la reproduction .CHU Paule de Viguier Toulouse 2010.
19. **S. IBALA-ROMDHANE.**
LES NOUVELLES TECHNOLOGIES DE L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP) ET LA QUALITE DES GAMETES ET DES EMBRYONS.Thèse doctorale n° : 143-2010.
20. **Granet P.**
Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. EMC (Elsevier masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3-1362, 2010.
21. **http://www.fivfrance.com/page_protocoles.html. Consulté le 17/10/2016.**
22. **Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al**
Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology.Cochrane Database Syst Rev 2011: CD001750Granet P. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. EMC (Elsevier masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3-1362, 2010.
23. **Albano C, Smitz J, Camus M, et al**
Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausal gonadotrophin and gonadotrophinreleasing hormone antagonist (Cetrorelix). Hum Reprod 1996;11:2114-2118.
24. **Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, et al**
The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: A metaanalysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 1992;58: 888-896.

25. **Quigley ME, Yen SS.**
Hormonal dynamics at midcycle: A reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:792–796. [PUBMED]
26. **Damewood MD, Shen W, Zacur HA, Schlaff WD, Rock JA, Wallach EE.**
Disappearance of exogenously administered human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1989;52:398–400.
27. **L.VILLARET TRAITEMENTS D'INDUCTION DE L'OVULATION ET DE STIMULATION POUR FIV Aide Médicale à la procréation– HCE 2011.**
28. **A. Guivarc'h–Levêque et al.**
Gynécologie Obstétrique et Fertilité 41 (2013) 511–514.
29. Department of Obstetrics and Gynaecology, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, 8, Chung–Shan South Road, Taipei, Taiwan
30. **Yding et al.,**
1999; Zelinski–Wooten et al., 1999. 1995.
31. **Humaidan et al.,**
2005; Imoedemhe et al., 1991; Oktay et al., 2010
32. **Griffin et al., 2012a**
33. **Fertility Centre, Department of Obstetrics and Gynaecology A.Z**
Jan Palfijn, Gent, Belgium. Department of Obstetrics and Gynaecology O.L.V. Ziekenhuis, Aalst, Belgium. Unit for Human Reproduction, 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical School, Aristotle University, Thessaloniki, Greece.
34. Combined_Administration_of_Gonadotropin–releasing_releasing_Hormone_Agonist_with_Human_Chorionic_Gonadotropin_for_Final_Oocyte_Maturation_in_GnRH_Antagonist_Cycles_for_in_Vitro_Fertilization.
35. **Morey Schachter, M.D., Shevach Friedler, M.D., Raphael Ron–El, M.D., Ariel L. Zimmerman, M.D., Deborah Strassburger, Ph.D., Orna Bern, Ph.D., and Arie Razi, M.D.**
36. **Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC:**
GnRHa to trigger final oocyte maturation: A time to reconsider. *Hum Reprod* 2009;24:2389–2394.
37. **Humaidan P, Engmann L, Benadiva C.**
Luteal phase supplementation after gonadotropin–releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches. *Fertil Steril.* 1 avr 2015;103(4):879–85.

38. **Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al.**
Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008046.
39. **Castillo JC, Moreno J, Dolz M, Bonilla-Musoles FJ.**
Successful pregnancy following dual triggering concept (rhCG+GnRH agonist) in a patient showing repetitive immature oocytes and empty follicle syndrome: Case report. *J Med Cases* 2013;5:221–6.
40. **Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C.**
Comparison of “triggers” using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2011;95:2715–7.
41. **Haas J, Zilberberg E, Dar S, Kedem A, Machtinger R, Orvieto R.**
Co-administration of GnRH-agonist and hCG for final oocyte maturation (double trigger) in patients with low number of oocytes retrieved per number of preovulatory follicles – A preliminary report. *J Ovarian Res* 2014;7:77. [[PUBMED](#)]
42. **Griffin D, Feinn R, Engmann L, Nulsen J, Budinetz T, Benadiva C.**
Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril* 2014;102:405–9.
43. **Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, et al.**
Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:709–15.
44. **Shapiro BS, Andersen CY.**
Major drawbacks and additional benefits of agonist trigger – Not ovarian hyperstimulation syndrome related. *Fertil Steril* 2015;103:874–8.
45. **Beck-Fruchter R, Weiss A, Lavee M, Geslevich Y, Shalev E.**
Empty follicle syndrome: Successful treatment in a recurrent case and review of the literature. *Hum Reprod* 2012;27:1357–67.
46. **Gonen Y BH, Powell W, Casper RF.**
Use of gonadotropinreleasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:918–922.
47. **Gonen Y, Balakier H, Powell W, et al**
Use of gonadotropinreleasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:918– 922.

- 48. Itskovitz J, Boldes R, Levron J, et al:**
Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1991;56:213–220.
- 49. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A**
Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;95:164–169.
- 50. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC**
GnRHa to trigger final oocyte maturation: A time to reconsider. *Hum Reprod* 2009;24:2389–2394.
- 51. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al**
Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008046.
- 52. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, et al**
GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: A prospective randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1213–1220.
- 53. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, 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;20:2887–2892.
- 54. Pirard C, Donnez J, Loumaye E**
GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: Results of a pilot study. *Hum Reprod* 2006;21:1894–1900.
- 55. Morey Schachter, M.D., Shevach Friedler, M.D., Raphael Ron-El, M.D., Ariel L. Zimmerman, M.D., Deborah Strassburger, Ph.D., Orna Bern, Ph.D., and Arie Razi, M.D.**
IVF and Infertility Unit, Assaf Harofeh Medical Center, Tel Aviv University, Zerifin, Israel.
- 56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.004>.**
- 57. 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;20:2887–92.

- 58. Popovici RM, Kao LC, Giudice LC.**
Discovery of new inducible genes in in vitro decidualized human endometrial stromal cells using microarray technology. *Endocrinology*. 2000;141(9):3510–3513.
- 59. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M**
Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001750.
- 60. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al**
Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD001750.
- 61. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al.**
GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: A prospective randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1213–20.
- 62. Engmann L, Siano L, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C.**
GnRH agonist to induce oocyte maturation during IVF in patients at high risk of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2006;13:639–44.
- 63. 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;20:2887–92.
- 64. Pritts EA, Atwood AK.**
Luteal phase support in infertility treatment: A meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287–99.
- 65. Beckers T, Bernd M, Kutscher B, et al**
Structure-function studies of linear and cyclized peptide antagonists of the GnRH receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289: 653–663
Beckers T, Bernd M, Kutscher B, et al: Structure-function studies of linear and cyclized peptide antagonists of the GnRH receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289: 653–663.
- 66. Seval MM, Ozmen B, Atabekoglu C, et al.**
Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and recombinant human chorionic gonadotropin improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2016.

- 67. Lin MH, Wu FS, Lee RK, Li SH, Lin SY, Hwu YM.**
Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertility and sterility*. 2013;100(5):1296–1302.
- 68. Decleer W, Osmanagaoglu K, Seynhave B, Kolibianakis S, Tarlatzis B, Devroey P.**
Comparison of hCG triggering versus hCG in combination with a GnRH agonist: a prospective randomized controlled trial. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2014;6(4):203–209.
- 69. Cerrillo M, Rodriguez S, Mayoral M, Pacheco A, Martinez-Salazar J, Garcia-Velasco JA.**
Differential regulation of VEGF after final oocyte maturation with GnRH agonist versus hCG: a rationale for OHSS reduction. *Fertil Steril* 2009;91:1526–8.
- 70. Kol S.**
Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:1–5.
- 71. Fauser BC, Devroey P.**
Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:236–42.
- 72. Tavaniotou A, Devroey P.**
Effect of human chorionic gonadotropin on luteal luteinizing hormone concentrations in natural cycles. *Fertil Steril* 2003;80: 654–5.
- 73. Sugino N, Kashida S, Takiguchi S, Karube A, Kato H.**
Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3919–24.
- 74. 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;87:3300–8.
- 75. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, et al.**
Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4186–92.
- 76. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, et al.**

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 709–15.

- 77. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grondahl ML, Westergaard L, et al.**
GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1213–20.
- 78. Engmann L, Benadiva C.**
GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:3258–60. author reply 3260.
- 79. 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;20:2887–92.
- 80. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C.**
The use of gonadotropin–releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high–risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89:84–91.
- 81. Pritts EA, Atwood AK.**
Luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287–99.
- 82. Daya S, Gunby J.**
Luteal phase support in assisted reproduction cycles.
Cochrane Database Syst Rev 2004:CD004830.
- 83. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Benadiva C, Maier D, Nulsen J.**
The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2008;89: 554–61.
- 84. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Kim YB, Moon SY.**
Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta–analysis. *Fertil Steril* 2010;93:428–36.

- 85. Nevo O, Eldar–Geva T, Kol S, Itskovitz–Eldor J.**

Lower levels of inhibin A and pro- α C during the luteal phase after triggering oocyte maturation with a gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2003;79:1123-8.

86. **Imbar T, Kol S, Lossos F, Bdolah Y, Hurwitz A, Haimov-Kochman R.**
Reproductive outcome of fresh or frozen-thawed embryo transfer is similar in high-risk patients for ovarian hyperstimulation syndrome using GnRH agonist for final oocyte maturation and intensive luteal support. *Hum Reprod* 2012;27:753-9.
87. **Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C.**
Comparison of “triggers” using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2011;95:2715-7.
88. **Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, et al**
1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: A prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010;93:847-854.
89. **Popovici RM, Kao LC, Giudice LC**
Discovery of new inducible genes in in vitro decidualized human endometrial stromal cells using microarray technology. *Endocrinology* 2000;141:3510-3513.
90. **Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, et al**
Reproductive biology and IVF: Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:84-90.
91. **Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC.**
Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2004;15(2):84-90.
92. **Kim CH, Ahn JW, You RM, Kim SH, Chae HD, Kang BM.**
Combined administration of gonadotropin-releasing hormone agonist with human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in GnRH antagonist cycles for in vitro fertilization. *The Journal of reproductive medicine*. 2014;59(1-2):63-68.
93. **Rackow BW, Kliman HJ, Taylor HS.**
GnRH antagonists may affect endometrial receptivity. *Fertility and sterility*. 2008;89(5):1234-1239.
94. **Liu J, Maccalman CD, Wang YL, Leung PC.**

Intérêt du double déclenchement dans la fécondation in vitro

Promotion of human trophoblasts invasion by gonadotropin-releasing hormone (GnRH) I and GnRH II via distinct signaling pathways. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md.). 2009;23(7):1014– 1021.

95. Gonen Y BH, Powell W, Casper RF.

Use of gonadotropinreleasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:918–922.

96. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM.

GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: asystematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2006;12(2):159–168.

97. Engmann L, Benadiva C.

GnRH agonist (buserelin) or HCG for ovulation inductionin GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Humanreproduction* (Oxford, England). 2005;20(11):3258–3260; author reply 3260.

98. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, et al.

A lower ongoing pregnancyrate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocytematuration instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Human reproduction* (Oxford, England). 2005;20(10):2887–2892.

99. Kasum M, Kurdija K, Oreskovic S, Cehic E, Pavicic-Baldani D, Skrgatic

L. Combined ovulation triggering with GnRH agonist and hCG in IVF patients. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2016;1–5.

100. Albano C, Smitz J, Camus M, et al

Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausal gonadotrophin and gonadotrophinreleasing hormone antagonist (Cetrorelix). *Hum Reprod* 1996;11:2114–2118.

101. Kol S, Humaidan P.

LH (as HCG) and FSH surges for final oocyte maturation: sometimes it takes two to tango? *Reproductive biomedicine online.* 2010;21(5):590– 592.

102. Kol S, Humaidan P.

GnRH agonist triggering: recent developments. *Reproductive biomedicine online.* 2013;26(3):226–230.

- 103. Yding Andersen C, Leonardsen L, Ulloa-Aguirre A, Barrios-De-Tomasi J, Moore L, Byskov AG.**
FSH-induced resumption of meiosis in mouse oocytes: effect of different isoforms. *Molecular human reproduction*. 1999;5(8):726–731.
- 104. Yding Andersen C.**
Effect of FSH and its different isoforms on maturation of oocytes from pre-ovulatory follicles. *Reproductive biomedicine online*. 2002;5(3):232–239.
- 105. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG.**
GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Human reproduction update*. 2011;17(4):510–524.
- 106. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, *et al.***
Serum anti-Müllerian hormone levels: A novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065–71.
- 107. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M, Jakiel G, Wasniewski T, Woclawek-Potocka I, *et al.***
Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. *Reprod Biol* 2014;14:176–81.
- 108. Schachter M, Friedler S, Ron-El R, *et al.***
Can pregnancy rate be improved in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cycles by administering GnRH agonist before oocyte retrieval? A prospective, randomized study. *Fertility and sterility*. 2008;90(4):1087–1093.

قسم الطبيب

أقسامها العظم

أناراقبالهفيمهنتي.

وأنأصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال الباذلة وسعيفيانقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأنأحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأنأكون عبالدوام من وسائل رحمة الله،

بأذلة عايتي الطبية للقريبو البعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأنأأبر على طلب العلم، وأسخر همتي لخدمة الإنسانية.

وأنأوقر من علمني، وأعلم مني صغري، وأكون أختا لكل من يملأ المهنة الطبية متعاونين عبالبر والت

قوى.

وأنأكون حياتي مصداقا ليمانيفيسريو علانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورَسُولِهِ والمؤمنين.

والله علما أقول شهيدا

أطروحة رقم 227

سنة 2019

فائدة التفجير المزدوج في التلقيح الاصطناعي المجهرى.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/10/02
من طرف

السيدة : عباسي لمياء

المزودة 1992/11/30 في الدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التلقيح الإصطناعي المجهرى – البرتوكول المعاكس – التفجير المزدوج

اللجنة

الرئيس

ع.السوماني

السيد

أستاذ في طب النساء و التوليد.

المشرف

ي.أيت بن قدور

السيد

أستاذ في طب النساء و التوليد

ل.بوخاني

السيد

أستاذ مبرز في طب النساء و التوليد.

ب.فاخر

السيدة

أستاذة مبرزة في طب النساء و التوليد.

أ.بصير

السيدة

أستاذة مبرزة في طب النساء و التوليد.

ك.هارو

السيد

أستاذ مبرز في طب النساء و التوليد

الحكام

