



HAL
open science

Intérêt du double déclenchement par agoniste de la GnRH et hCG en cas d'antécédent d'immaturité ovocytaire en FIV/ICSI

C. Herbemont, I. El Kouhen, A. Brax, C. Vinolas, B. Dagher-Hayeck, M. Comtet, J. Calvo, S. Sarandi, M. Grynberg, I. Cédrin-Durnerin, et al.

► To cite this version:

C. Herbemont, I. El Kouhen, A. Brax, C. Vinolas, B. Dagher-Hayeck, et al.. Intérêt du double déclenchement par agoniste de la GnRH et hCG en cas d'antécédent d'immaturité ovocytaire en FIV/ICSI. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2019, 47, pp.568 - 573. 10.1016/j.gofs.2019.06.012 . hal-03488101

HAL Id: hal-03488101

<https://hal.science/hal-03488101>

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Titre

Intérêt du double déclenchement par agoniste de la GnRH et hCG en cas d'antécédent d'immaturation ovocytaire en FIV/ICSI.

Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and hCG to improve oocyte maturation rate

Charlène Herbemont¹, Ismail El Kouhen¹, Alice Brax², Claire Vinolas², Bénédicte Dagher-Hayeck², Marjorie Comtet^{2,3}, Jérémy Calvo², Solmaz Sarandi¹, Michael Grynberg^{2,4}, Isabelle Cédric-Durnerin², Christophe Sifer^{1,3,*}.

¹ Service d'histologie-embryologie-cytogénétique-CECOS, Centre Hospitalier Universitaire Jean-Verdier, AP-HP, avenue du 14-Juillet, 93143 Bondy, France.

² Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la Fertilité, Hôpital Jean Verdier, AP-HP, Avenue du 14 Juillet, 93143 Bondy, France.

³ Université Paris XIII, Bobigny 93000, France.

⁴ INSERM, U1133, Université Paris-Diderot, Paris 75013, France.

*Auteur correspondant :

Dr Christophe Sifer

Service d'histologie-embryologie-cytogénétique-CECOS

Centre Hospitalier Universitaire Jean-Verdier, AP-HP,

Avenue du 14-Juillet, 93143 Bondy, France.

Téléphone : 0148026895

Fax : 0148026879

Email : christophe.sifer@aphp.fr

Titre

Intérêt du double déclenchement par agoniste de la GnRH et hCG en cas d'antécédent d'immaturation ovocytaire en FIV/ICSI.

Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and hCG to improve oocyte maturation rate

Charlène Herbemont¹, Ismail El Kouhen¹, Alice Brax², Claire Vinolas², Bénédicte Dagher-Hayeck², Marjorie Comtet^{2,3}, Jérémy Calvo², Solmaz Sarandi¹, Michael Grynberg^{2,4}, Isabelle Cédric-Durnerin², Christophe Sifer^{1,3,*}.

¹ Service d'histologie-embryologie-cytogénétique-CECOS, Centre Hospitalier Universitaire Jean-Verdier, AP-HP, avenue du 14-Juillet, 93143 Bondy, France.

² Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la Fertilité, Hôpital Jean Verdier, AP-HP, Avenue du 14 Juillet, 93143 Bondy, France.

³ Université Paris XIII, Bobigny 93000, France.

⁴ INSERM, U1133, Université Paris-Diderot, Paris 75013, France.

*Auteur correspondant :

Dr Christophe Sifer

Service d'histologie-embryologie-cytogénétique-CECOS

Centre Hospitalier Universitaire Jean-Verdier, AP-HP,

Avenue du 14-Juillet, 93143 Bondy, France.

Téléphone : 0148026895

Fax : 0148026879

Email : christophe.sifer@aphp.fr

RESUME:

Objectif : Cette étude évalue l'efficacité du double déclenchement de l'ovulation par hCG et agoniste de la GnRH (GnRHa) chez des patientes avec un antécédent d'immaturation ovocytaire $\geq 25\%$ en FIV/ICSI.

Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique réalisée entre Octobre 2008 et Décembre 2017. Quarante-sept patientes prises en charge pour FIV/ICSI, ayant un antécédent d'immaturation ovocytaire $\geq 25\%$ et pour qui un double déclenchement a été réalisé ont été incluses. Les cycles de stimulation avec double déclenchement, contrôlés par un antagoniste de la GnRH et déclenchés par une dose standard d'hCG et 0.2 mg de triptorelin ont été comparés au résultat du cycle précédent. Le critère d'évaluation principal était le taux de maturité ovocytaire. Les critères secondaires étaient les taux de fécondation, d'embryons « top qualité » à J2, de grossesse clinique par transfert d'embryon frais et le taux cumulé de grossesse clinique par couple.

Résultats : Notre étude rapporte une augmentation significative du taux de maturité (71,0 vs. 47,8%; $p < 0,0001$) et du taux cumulé de grossesse clinique par couple (46,8 vs. 27,6%; $p = 0,05$) dans les cycles avec double déclenchement. Cependant, aucune différence significative concernant les taux de fécondation, d'embryons « top qualité » à J2 et de grossesse clinique par transfert d'embryon frais n'a été observée entre les cycles double-déclenchés et témoins.

Conclusion : Cette étude indique que le double déclenchement de l'ovulation par hCG et GnRHa peut être une stratégie efficace pour optimiser la prise en charge des patientes ayant un taux d'immaturation ovocytaire $\geq 25\%$.

Mots clés : Fécondation in vitro, Ovulation, Gonadotrophine chorionique, **Gonadolibérine**

ABSTRACT

Objective: This study investigates dual trigger with GnRHa and hCG as a potential treatment in patients with a history of $\geq 25\%$ immature oocytes retrieved in IVF/ICSI cycles.

Methods: This is a retrospective case-control study performed between October 2008 and December 2017. Forty-seven patients who experienced high oocyte immaturity rate ($\geq 25\%$) during their first IVF/ICSI cycle (analyzed as control group) and received a dual trigger for their subsequent cycle, were involved. During dual trigger cycles, patients received antagonist protocol and ovulation triggering using triptorelin 0.2mg and hCG. Primary endpoint was maturation rate (MR). Secondary endpoints were fertilization, D2 top quality embryo (TQE) rates, clinical pregnancy rate per fresh embryo transfer and cumulative clinical pregnancy rate per couple.

Results: A significant increase in MR was achieved in case of dual trigger (71.0%) when compared to control group (47.8%; $p < 0.0001$). Moreover, cumulative clinical pregnancy rate yielded 46.8% in dual trigger group, which was statistically higher than 27.6% obtained in control group ($p = 0.05$). However, fertilization, D2 TQE rates and clinical pregnancy rates/transfer were statistically similar when compared between the two groups.

Conclusion: Dual trigger seems efficient for managing patients with high oocyte immaturity rate.

Key words: In vitro fertilization, Ovulation, Chorionic gonadotropin, Gonadotropin releasing hormone

1. Introduction

En assistance médicale à la procréation (AMP), lors de l'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV (fécondation *in vitro*) ou ICSI (intracytoplasmic sperm injection), le déclenchement de l'ovulation est une étape essentielle. Lorsque celui-ci est effectué par une injection d'hCG (human chorionic gonadotropin), il n'y a pas d'élévation des concentrations de LH et de FSH. C'est l'activité LH de l'hCG sur le récepteur à la LH des cellules folliculaires qui induit la maturation ovocytaire [1]. L'induction de l'ovulation en cycle contrôlé par des antagonistes de la GnRH peut également être réalisée par un agoniste de la GnRH (GnRHa) [2–5]. En effet, le déclenchement par GnRHa induit un effet flare-up qui provoque une élévation combinée des taux de FSH et LH [1,2]. De plus, le pic de LH semble plus proche de la physiologie, ~~d'une part car il est avec un pic~~ induit par l'effet flare-up plus massif que les taux d'hCG lissés dans le temps lors du déclenchement avec l'hCG ~~En effet, et d'autre part car~~ l'hCG a une demi-vie beaucoup plus longue que la LH (~~>24 heures vs 1 heure~~). ~~Le déclenchement par GnRHa génère donc un pic de LH plus proche du pic naturel qui dure 48h en moyenne~~ [6].

Le déclenchement par GnRHa a d'abord prouvé son utilité en prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne [7]. Des études ont montré que le taux de maturité ovocytaire après déclenchement par GnRHa était équivalent [8], ou amélioré par rapport à un déclenchement par hCG [4,9]. Humaidan *et al* [4], dans leur étude comparant le déclenchement par GnRHa au déclenchement par hCG sur une cohorte de 122 patientes normorépondeuses, ont montré un taux de maturité ovocytaire significativement supérieur dans le groupe avec déclenchement de l'ovulation par GnRHa, mais un taux de grossesse plus

faible et une augmentation du nombre de fausses-couches dans ce groupe. Ce dernier point est probablement en lien avec l'insuffisance lutéale générée par l'administration du GnRHa pouvant être contrebalancée par l'ajout d'hCG [6].

En cycle de FIV ou ICSI, on retrouve habituellement des taux d'ovocytes matures de 85%, avec 15% d'ovocytes immatures (vésicules germinatives (VG) ou ovocytes bloqués en métaphase I (MI)) [10]. Une immaturité ovocytaire supérieure à 25% semble rare (de 0,1 à 1%) mais associée à une importante réduction des chances de grossesse [7,11]. Griffin *et al* [7] ont émis l'hypothèse que le double effet (i) des LH et FSH endogènes, relarguées par l'action de l'injection du GnRHa et (ii) LH-like induit par l'administration d'hCG, pourrait significativement améliorer la maturation ovocytaire *in vivo* lors du déclenchement de l'ovulation des cycles stimulés, communément appelé depuis « double déclenchement », chez les patientes ayant un antécédent d'immaturité ovocytaire élevée. Quelques études récentes ont d'ailleurs montré un intérêt du double déclenchement chez les patientes en échec de FIV ayant un antécédent d'immaturité ovocytaire élevée [7,12,13]. Une amélioration du taux d'ovocytes matures a été mise en évidence par Griffin *et al* pour 27 patientes [7]. Zilberberg *et al* [13] ont quant à eux montré une amélioration du taux d'ovocytes matures, d'embryons « top qualité » et du taux de grossesse clinique chez 12 patientes avec antécédent d'immaturité ovocytaire de plus de 33%. Fabris *et al* [12] ont retrouvé une amélioration du taux d'ovocytes matures et du taux de grossesse clinique dans une population de patientes présentant une immaturité ovocytaire supérieure à 50%. Enfin, Lin *et al.* ont montré sur la plus grosse série publiée à ce jour une augmentation du nombre d'ovocytes matures après double déclenchement pratiqué dans une population non sélectionnée [14].

Cependant, il existe une controverse sur le sujet du double déclenchement de l'ovulation concernant l'efficacité de cette méthode pour améliorer la maturité ovocytaire puisque

d'autres études ne montrent quant à elles aucun bénéfice au double déclenchement sur ce paramètre [15–21].

Afin de tenter de répondre à cette controverse, nous avons étudié l'impact du double déclenchement de l'ovulation par hCG et GnRHa chez des patientes avec un antécédent d'immaturation ovocytaire $\geq 25\%$ lors d'une tentative précédente de FIV ou ICSI.

2. Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective contrôlée monocentrique réalisée au centre d'AMP de l'hôpital Jean Verdier à Bondy. Au total, 94 cycles de FIV ou ICSI ont été inclus entre Octobre 2008 et Décembre 2017.

2.1. Patientes

L'étude a inclus toutes les patientes prises en charge dans le centre d'AMP pour FIV ou ICSI ayant un antécédent d'immaturation ovocytaire $\geq 25\%$ et pour qui un double déclenchement a été réalisé entre Janvier 2012 et Décembre 2017. Pour chaque patiente, les résultats du cycle avec double déclenchement ont été comparés à ceux du cycle précédent avec déclenchement classique à l'hCG.

Un bilan initial comprenant un compte folliculaire antral (CFA) et des dosages hormonaux en début de cycle était réalisé pour chaque patiente. Nous avons également recueilli les données du dossier médical : l'âge, le tabagisme, l'indice de masse corporelle (IMC), l'étiologie de l'infertilité et son caractère primaire ou secondaire.

Les patientes étaient informées de la procédure du double déclenchement et avaient donné leur accord.

2.2. Protocole de traitement

Dans le groupe « double déclenchement », les patientes bénéficiaient d'un cycle de stimulation ovarienne utilisant un protocole antagoniste programmé. Le cycle était programmé par œstradiol (Provames[®]) 4 mg/j ou par une pilule œstroprogestative de deuxième génération. Puis, toutes les patientes avaient eu une échographie endovaginale au deuxième ou troisième jour du cycle, et un dosage hormonal d'œstradiol, LH et progestérone. Elles commençaient ce jour-même un traitement par FSH recombinante (Gonal F[®], Bemfola[®] ou Puregon[®]), FSH urinaire (Menopur[®]) ou FSH et LH recombinantes associées (Pergoveris[®]).

La dose initiale de gonadotrophine était décidée en fonction de l'âge, du poids, du bilan initial (CFA, AMH), des réponses aux précédentes stimulations, et pouvait être adaptée au cours de la stimulation en fonction de la réponse ovarienne de la patiente. La surveillance du traitement était réalisée par échographies **endovaginales** et dosages hormonaux. L'antagoniste de la GnRH Ganirelix (Orgalutran[®]) ou Cétrorelix (Cétrotide[®]) était introduit quand le taux d'œstradiol dépassait 400 pg/ml ou quand un follicule dépassait 14 mm de diamètre. Lorsque quatre follicules dépassaient 17 mm de diamètre, l'ovulation était déclenchée par 5000 UI ou 10000 UI d'hCG par voie intramusculaire, ou par 250 microgrammes d'hCG recombinante selon l'IMC par voie sous-cutanée (Ovitrelle[®]) et 0.2 mg de triptorelin (Decapeptyl[®]). La ponction ovocytaire avait lieu 36h après le déclenchement de l'ovulation sous guidage échographique par voie transvaginale, sous anesthésie locale dans la majorité des cas. La supplémentation de la phase lutéale était assurée par de la progestérone par voie vaginale (Progestan[®]) 600 mg par jour et par œstradiol transcutané (Vivelledot[®]) 200 microgrammes tous les trois jours. En cas de grossesse, la progestérone était poursuivie jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée.

2.3. Evaluation de la maturité ovocytaire et procédure de FIV/ICSI au laboratoire

La recherche des complexes cumulo-ovocytaires s'effectuait dès réception des tubes de liquide folliculaire, sous loupe binoculaire, puis ils étaient placés dans du G-Gamète® (Vitrolife) dans des incubateurs, à 37°C, sous 6% de CO₂, en atmosphère humidifiée (tension atmosphérique en O₂) jusqu'à mise en fécondation. La préparation du sperme (frais ou congelé) s'effectuait le matin de la ponction ovarienne, selon les recommandations du manuel de l'OMS [22], dans le but de sélectionner les spermatozoïdes mobiles progressifs rapides et capacités. Sauf exception, la préparation était réalisée par centrifugation en gradient de densité 2 couches (90/45%, 300 g, 20 minutes) (PureSperm®, Nidacon International) et lavage (600 g, 5 minutes) du culot dans du FertiCult™ HEPES (FertiPro). Les spermatozoïdes ainsi sélectionnés étaient utilisés pour la mise en fécondation des ovocytes, par FIV ou ICSI, en fonction des paramètres spermatiques initiaux et des résultats d'éventuelles tentatives précédentes du couple.

En cas de FIV, les ovocytes étaient répartis individuellement dans des microgouttes de 50 µL de CSC® (Continuous Single Culture) (Irvine Scientific), recouvertes par de l'huile de paraffine (Ovoil®, Vitrolife) et inséminées par 15 000 spermatozoïdes mobiles par ovocyte. Les ovocytes destinés à une FIV avec ICSI étaient dénudés par décoronisation enzymatique (hyaluronidase 80 UI/mL, FertiPro) et mécanique par aspiration-refoulement dans des cônes effilés de 150 µm de diamètre (Stripper®, Origio). La micro-injection de chacun des ovocytes fécondables (avec présence d'un globule polaire = métaphase II) était réalisée avec un spermatozoïde mobile et morphologiquement normal, après capture et immobilisation par cisaillement du flagelle dans une microgoutte de polyvinylpyrrolidone à 10% (PVP, Vitrolife). Les ovocytes injectés étaient ensuite transférés dans des microgouttes de 50 µL de CSC® (Irvine Scientific), sous huile Ovoil® (Vitrolife). Les boîtes de culture contenant les ovocytes inséminés ou injectés étaient placées dans des incubateurs à chambres individuelles (K System G185® et G210®, Origio) à 37°C, sous 6% de CO₂, en atmosphère sèche.

L'évaluation de la qualité morphologique des embryons s'effectuait en double lecture, de J1 à J5-J6 après lecture microscopique par des opérateurs habilités selon le système de management de la qualité en vigueur au laboratoire. En cas de FIV, les ovocytes étaient dénudés à J1. Dans les deux cas (FIV et ICSI), à J1, la fécondation était appréciée par la présence de 2 pronuclei (PN) et 2 globules polaires. Les éventuelles anomalies de fécondation (1 PN en ICSI, >2 PN ou atrésie) étaient repérées et les ovocytes concernés éliminés. Le transfert frais avait lieu à J2 ou J3 si entre 1 et 4 embryons de bonne qualité étaient disponibles. Dans les cas où au moins 5 embryons de bonne qualité à J2 et J3 étaient observés, une culture prolongée jusqu'au stade blastocyste était proposée au couple. Le nombre d'embryons transférés était décidé conjointement entre gynécologue et biologiste en fonction du nombre et de la morphologie des embryons disponibles, des données cliniques du couple ainsi que des tentatives précédentes. Les embryons surnuméraires de bonne qualité considérés comme « utiles » étaient vitrifiés, afin d'être ultérieurement transférés après décongélation.

2.4. Critères d'évaluation de l'étude

Le critère principal d'évaluation était le taux d'ovocytes matures défini par le ratio entre le nombre d'ovocytes matures et le nombre total d'ovocytes recueillis.

Les critères secondaires étaient le taux de fécondation (défini par le ratio entre le nombre de zygotes et le nombre d'ovocytes matures), le taux d'embryons « top qualité » à J2 (défini par la présence de 4 blastomères et moins de 20% de fragments cytoplasmiques), le taux de grossesse clinique (défini par la présence d'un sac gestationnel intra-utérin avec une activité cardiaque en échographie à 7 SA) par transfert d'embryon frais et le taux cumulé de grossesse clinique par couple, correspondant à la somme des grossesses cliniques obtenues suite aux transferts d'embryons frais et congelés durant la période d'étude.

2.5. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Le logiciel StatView a été utilisé pour réaliser l'analyse statistique. Les valeurs quantitatives étaient comparées avec un test de Student sur échantillons appariés. Les valeurs qualitatives de type catégoriel étaient comparées en utilisant le test du Khi-deux. Pour tous les calculs, le seuil de significativité statistique était de 5%.

3. Résultats

Au total, 47 patientes ont été incluses entre Octobre 2008 et Décembre 2017. Leurs caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1.

Tous les cycles de stimulation en double déclenchement ont été réalisés selon le protocole antagoniste décrit plus haut. Concernant les cycles contrôles, 66% des cycles (n=31) étaient réalisés selon le protocole antagoniste avec un déclenchement par hCG. 34% des cycles (n=16) étaient effectués selon le protocole agoniste avec un déclenchement par hCG. Les cycles en protocole agoniste étaient répartis comme suit : 3/16 étaient programmés avec un agoniste retard (Décapeptyl® 3 mg), 11/16 et 2/16 avec un GnRHa (Décapeptyl® 0,1 mg) administré quotidiennement respectivement à J22 du cycle précédent (protocole long) ou le 1^{er} jour des règles (protocole court).

La comparaison des cycles avec double déclenchement et des cycles témoins est présentée dans le Tableau 2. Le cycle contrôle était réalisé à 33,4 ans en moyenne. Les âges des patientes étaient compris entre 24 et 41 ans. Le cycle en double déclenchement était réalisé 12 mois plus tard en moyenne. Le rang de la tentative témoin était de 1,5 en moyenne contre 2,3 pour la tentative en double déclenchement. La durée de la stimulation ovarienne était plus longue dans le cycle en double déclenchement soit 10,8 jours en moyenne, contre 9,7 jours dans le cycle témoin (p=0,003). Par conséquent, la dose totale de gonadotrophines était

significativement plus importante dans le cycle en double déclenchement par rapport au cycle témoin (2558 vs. 2278 UI ; $p=0,05$). Il en est de même pour le taux d'œstradiol au déclenchement qui était plus important dans le cycle en double déclenchement (2466 vs. 2022 pg/mL ; $p=0,05$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le taux de progestérone au déclenchement (1,0 vs. 0,9 ng/mL) et le nombre total d'ovocytes recueillis (12,9 vs. 11,7).

Le critère principal d'évaluation et les critères secondaires sont présentés dans le Tableau 2. On retrouvait une augmentation significative du nombre d'ovocytes matures (9,1 vs. 5,8 ; $p=0,0003$) et par conséquent du nombre respectivement de zygotes (6,2 vs. 3,7 ; $p=0,0017$), d'embryons totaux (6,6 vs. 4,0 ; $p=0,0015$), et d'embryons « top qualité » à J2 (2,3 vs. 1,5 ; $p=0,03$) dans le cycle en double déclenchement comparé au cycle témoin.

Une augmentation significative du taux d'ovocytes matures a été observée pour les cycles en double déclenchement (71,0%) comparé à celui des cycles témoins (47,8% ; $p<0,0001$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative concernant les taux (i) de fécondation (64,9 vs. 56,7% ; $p=0,1$), (ii) d'embryons « top qualité » à J2 (36,0 vs. 34,0% ; $p=0,75$) (iii) et de grossesse clinique par transfert d'embryon frais (31,9 vs. 23,4% ; $p=0,35$) entre les cycles double-déclenchés et témoins. Enfin, le taux cumulé de grossesse clinique par couple durant la période d'étude était significativement plus élevé après les cycles double-déclenchés (46,8%) par rapport aux cycles témoins (27,6% ; $p=0,05$).

4. Discussion

Les résultats de notre étude indiquent que le double déclenchement de l'ovulation par hCG et GnRHa semble être une stratégie efficace pour optimiser la prise en charge des patientes ayant un taux d'immaturation ovocytaire $\geq 25\%$ et ainsi potentiellement augmenter leurs chances cumulées de grossesse clinique. En effet, notre étude rapporte une augmentation significative

du taux d'ovocytes matures (71,0 vs. 47,8% ; $p < 0,0001$), ainsi que du taux cumulé de grossesse clinique par couple durant la période d'étude (46,8 vs. 27,6% ; $p = 0,05$) dans les cycles avec double déclenchement par rapport aux cycles témoins. Même si le nombre total d'ovocytes recueillis est comparable entre les deux groupes, le double déclenchement effectué dans cette population sélectionnée permet de récupérer en moyenne un nombre supplémentaire respectivement de 3,3 ovocytes matures lors de la ponction et de 2,5 zygotes/embryons dans les cycles en double déclenchement par rapport aux cycles témoins. L'ensemble des données publiées sur le sujet du double déclenchement afin de mesurer sa capacité d'amélioration de la maturité ovocytaire est résumé dans le tableau 3. Ainsi, nos résultats sont concordants avec ceux rapportés par certaines études ayant montré que l'augmentation significative du nombre d'ovocytes matures [+2,5,+4,0] [7,12–14], par effet de levier, était associée à l'augmentation du nombre d'embryons de bonne qualité [+2,2] [13] et/ou du taux de grossesse clinique [+10%,+50%] [12–14].

Dans ces travaux comme dans le nôtre, les études étaient rétrospectives, ce qui affaiblit la robustesse de leurs conclusions. Cependant, la population incluse était sélectionnée pour un taux d'immaturité ovocytaire allant respectivement de 25% (notre étude, [7]), 33% [13] à 50% [12].

A l'inverse, les données rapportées dans la présente étude sont discordantes avec celles publiées par d'autres auteurs, ne montrant soit aucun bénéfice sur la maturité ovocytaire ou l'issue clinique des tentatives en double déclenchement [19], soit aucune amélioration des nombres ou taux d'ovocytes matures mais une augmentation significative du nombre d'ovocytes et d'embryons totaux [17], du nombre d'embryons « top qualité » [21], du nombre de patients ayant au moins un embryon « top qualité » [15]. Pour certains, le double déclenchement n'améliorait aucun des paramètres biologiques ovocytaires et embryonnaires tout en augmentant le taux de grossesse clinique [16,18,20] (Tableau 3). Pourtant le GnRHα

entraîne une insuffisance lutéale connue par lutéolyse sévère du corps jaune avec comme conséquence une diminution de synthèse des stéroïdes par le corps jaune et une inhibition de synthèse de substances vasoactives telles que le VEGF nécessaire pour l'implantation [6]. Humaidan *et al* ont cependant montré que l'adjonction d'un bolus d'hCG après déclenchement de l'ovulation par GnRHa, permettait de soutenir efficacement la phase lutéale avec en conséquence une amélioration des taux de grossesse évolutive et une diminution du taux de fausses couches [6]. Ainsi, dans le double déclenchement de l'ovulation par hCG et GnRHa, l'activité de LH de l'hCG permet de suppléer les effets lutéolytiques du GnRHa. L'hypothèse avancée par certains auteurs montrant une augmentation significative du taux de grossesse après double déclenchement sans modification du taux de maturité ovocytaire était un effet pro-implantatoire de l'action de GnRHa. En effet, les récepteurs du GnRHa sont présents pendant la fenêtre d'implantation à la fois sur l'embryon et les cellules stromales décidualisées, si bien que le GnRHa aurait un rôle crucial dans la réceptivité endométriale, via à la fois l'adhésion de l'embryon, l'invasion facilitée du trophoblaste (régulation de la dégradation de la matrice extracellulaire du stroma endométrial via les métalloprotéinases de type 2 et 5), son action immunomodulatrice par modifications des sécrétions endométriales et un effet direct sur le blastocyste en expansion [23].

Cette controverse sur l'absence d'amélioration du nombre et/ou du taux d'ovocytes matures par le double déclenchement dans ces études, même si robustes sur le plan méthodologique pourrait s'expliquer par l'absence de sélection de la population incluse. En effet, le double déclenchement de l'ovulation par hCG et GnRHa en cycle stimulé était comparé au déclenchement classique par hCG, indépendamment de l'existence ou non d'un antécédent d'immaturation ovocytaire. Aussi et à notre avis, la seule conclusion possible de ces études serait que cette méthode ne profite pas à tout le monde. De ce fait, ce point renforce les

conclusions des auteurs ayant sélectionné la population d'intérêt au double déclenchement par un taux élevé d'immaturation ovocytaire lors d'un cycle précédent, comme dans notre étude. Dans notre étude, même si le double déclenchement augmentait les nombres d'ovocytes matures, de zygotes et d'embryons « top qualité », aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes concernant les taux (i) de fécondation, (ii) d'embryons « top qualité » à J2, (iii) et de grossesse clinique par transfert d'embryon frais. Cela traduit l'effet purement quantitatif du double déclenchement sur le nombre d'ovocytes matures obtenus, sans aucune action qualitative sur la compétence du gamète féminin. Ainsi, le double déclenchement, dans les limites de notre protocole, permet seulement d'augmenter le nombre d'ovocytes matures, chacun ayant les mêmes aptitudes biologiques *in vitro*. Par voie de conséquence, si plus d'embryons de qualité morphologique idéale étaient obtenus, le taux cumulé de grossesse clinique devrait augmenter. Pour autant, ce paramètre, significativement amélioré par le double déclenchement dans notre étude, n'a jamais été décrit auparavant.

5. Conclusion

Notre étude montre que le double déclenchement a amélioré significativement le taux d'ovocytes matures chez les patientes ayant un antécédent d'immaturation ovocytaire $\geq 25\%$. Ces résultats justifient une utilisation en routine dans notre centre d'AMP pour cette population. Même si la compétence des ovocytes à être fécondés et à donner des embryons « top qualité » n'est pas corrigée par ce traitement, le double déclenchement semble être efficace, par sa capacité à augmenter le nombre d'ovocytes matures disponibles, pour optimiser la prise en charge de patientes ayant un taux élevé d'immaturation ovocytaire. Si ces résultats sont confirmés par des études prospectives, le double déclenchement devrait améliorer les taux cumulés de grossesse chez ces patientes.

Références

- [1] Kol S, Humaidan P. LH (as HCG) and FSH surges for final oocyte maturation: sometimes it takes two to tango? *Reprod Biomed Online* 2010;21:590–2. doi:10.1016/j.rbmo.2010.06.031.
- [2] GONEN Y, BALAKIER H, POWELL W, CASPER RF. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist to Trigger Follicular Maturation for in Vitro Fertilization*. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:918–22. doi:10.1210/jcem-71-4-918.
- [3] Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12:159–68. doi:10.1093/humupd/dmi045.
- [4] Humaidan P, Ejdrup Bredkjær H, 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. doi:10.1093/humrep/deh765.
- [5] Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod* 2009;24:2389–94. doi:10.1093/humrep/dep246.
- [6] Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG, Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update* 2011;17:510–24. doi:10.1093/humupd/dmr008.
- [7] 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. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.028.
- [8] Sismanoglu A, Tekin HI, Erden HF, Ciray NH, Ulug U, Bahceci M. Ovulation triggering with GnRH agonist vs. hCG in the same egg donor population undergoing donor oocyte cycles with GnRH antagonist: a prospective randomized cross-over trial. *J Assist Reprod Genet* 2009;26:251–6. doi:10.1007/s10815-009-9326-6.
- [9] Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:927–32. doi:10.1007/s10815-014-0248-6.

- [10] Lee JE, Kim SD, Jee BC, Suh CS, Kim SH. Oocyte maturity in repeated ovarian stimulation. *Clin Exp Reprod Med* 2011;38:234. doi:10.5653/cerm.2011.38.4.234.
- [11] Bar-Ami S, Zlotkin E, Brandes JM, Itskovitz-Eldor J. Failure of meiotic competence in human oocytes. *Biol Reprod* 1994;50:1100–7.
- [12] Fabris AM, Cruz M, Legidos V, Iglesias C, Muñoz M, García-Velasco JA. Dual Triggering With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Standard Dose Human Chorionic Gonadotropin in Patients With a High Immature Oocyte Rate. *Reprod Sci* 2017;24:1221–5. doi:10.1177/1933719116682873.
- [13] Zilberberg E, Haas J, 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 proportion of mature oocytes. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:145–7. doi:10.3109/09513590.2014.978850.
- [14] Lin M-H, Wu FS-Y, Lee RK-K, Li S-H, Lin S-Y, Hwu Y-M. 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. *Fertil Steril* 2013;100:1296–302. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.07.1976.
- [15] Decler 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 Vis ObGyn* 2014;6:203–9.
- [16] Ding N, Liu X, Jian Q, Liang Z, Wang F. Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;218:92–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.09.004.
- [17] Eftekhar M, Mojtahedi MF, Miraj S, Omid M. Final follicular maturation by administration of GnRH agonist plus HCG versus HCG in normal responders in ART cycles: An RCT. *Int J Reprod Biomed (Yazd, Iran)* 2017;15:429–34.
- [18] Kim C-H, Ahn J-W, You R-M, Kim S-H, Chae H-D, Kang B-M. Combined administration of gonadotropin-releasing hormone agonist with human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in GnRH antagonist cycles for in vitro fertilization. *J Reprod Med n.d.*;59:63–8.
- [19] Mahajan N, Sharma S, Arora PR, Gupta S, Rani K, Naidu P. Evaluation of dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin in improving oocyte maturity rates: A prospective randomized study. *J Hum Reprod Sci* 2016;9:101–6. doi:10.4103/0974-1208.183506.
- [20] Schachter M, Friedler S, Ron-El R, Zimmerman AL, Strassburger D, Bern O, 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. *Fertil Steril* 2008;90:1087–93. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.07.1316.
- [21] Zhou X, Guo P, Chen X, Ye D, Liu Y, Chen S. Comparison of dual trigger with combination GnRH agonist and hCG versus hCG alone trigger of oocyte maturation for

normal ovarian responders. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;141:327–31.
doi:10.1002/ijgo.12457.

- [22] Organization WH. *Laboratory manual for the examination and processing of human semen*, 5th edn. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2010.
- [23] Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, Andrè V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update* 2016;22:358–81. doi:10.1093/humupd/dmv059.

Tableau 1

Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes

Caractéristiques	N patientes = 47
IMC (kg/m ²)	24,3 ± 2,9
Tabac	11
Age (lors de la tentative en double déclenchement)	34,5 ± 2,9
Infertilité primaire	76
<i>Etiologie de l'infertilité :</i>	
Idiopathique	29
Masculine	40
Tubaire	19
SOPK	8
Cervicale	4
<i>Bilan initial à J3 :</i>	
CFA	20 ± 8,5
AMH (ng/mL)	4,0 ± 2,6
FSH (UI/L)	6,3 ± 1,5
LH (UI/L)	5,7 ± 2,7
Œstradiol (pg/mL)	62,7 ± 32,2

Les valeurs sont présentées en % ou moyenne ± écart type.

IMC : indice de masse corporelle ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques ; CFA : compte folliculaire antral.

Tableau 2

Caractéristiques et issues des stimulations ovariennes avec double déclenchement vs. cycles contrôles

Stimulation ovarienne	Cycles contrôles (n=47)	Double déclenchement (n=47)	p
Age lors de la stimulation	33,4 ± 3,9	34,5 ± 3,7	<0,0001
Rang de la tentative	1,5 ± 0,7	2,3 ± 0,9	<0,0001
Durée de la stimulation (j)	9,7 ± 1,8	10,8 ± 2,1	0,003
Dose totale de gonadotrophines (UI)	2278,4 ± 181	2557,9 ± 182	0,05
Œstradiol Jdécl (pg/mL)	2022,9 ± 995	2466,1 ± 1126	0,049
Progestérone Jdécl (ng/mL)	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,6	NS
<i>Issues biologiques</i>			
N ovocytes recueillis	11,7 ± 5,9	12,9 ± 6,4	NS
N ovocytes matures	5,8 ± 4,4	9,1 ± 5,9	0,0003
Taux de maturité ovocytaire (%)	47,8 ± 19,5	71,0 ± 23,4	<0,0001
N zygotes	3,7 ± 4,0	6,2 ± 4,9	0,0017
Taux de fécondation (%)	56,7 ± 31,1	64,9 ± 24,5	NS
N embryons	4,0 ± 3,7	6,6 ± 5,2	0,0015
N embryons « top qualité » à J2	1,5 ± 1,7	2,3 ± 2,7	0,03
Taux d'embryons « top qualité » à J2 (%)	34,0 ± 35,8	36,0 ± 31,9	NS
<i>Issues cliniques</i>			
Taux de grossesse clinique/transfert frais (%)	23,4 (11/47)	31,9 (15/47)	NS
Taux cumulé de grossesse clinique/couple (%)	27,6 (13/47)	46,8 (22/47)	0,05

Jdécl : jour du déclenchement ; NS : non significatif

Tableau 3

Etat de la littérature comparant le double déclenchement par GnRHa/hCG avec le déclenchement par hCG en FIV/ICSI, respectivement.

Auteur	Nombre MII	Taux MII (%)	Nombre d'embryons « top qualité »	Taux de grossesse clinique (%)	Population sélectionnée	Taille étude	Méthodologie	Protocole cycle contrôle	Technique
Griffin [7]	7,0 vs. 3,0*	75 vs. 39*	ND	ND	Immaturité ovocytaire > 25%	27	Retro	Ago	ICSI
Zilberberg [13]	6,5 vs. 3,6*	69 vs. 47*	3,2 vs. 1,0*	50 vs. 0*	Immaturité ovocytaire > 33%	12	Retro	ND	FIV /ICSI
Lin [14]	10,5 vs. 8,0*	ND	2,9 vs. 2,9	50 vs. 40*	Non	376	Retro	Antago	FIV /ICSI
Fabris [12]	5,3 vs. 2,4*	79 vs. 43*	ND	43 vs. 26*	Immaturité ovocytaire >50%	ND	Retro	ND	FIV
Decleer [15]	10,3 vs. 9,2	ND	ND	31 vs. 44	Non	120	PR	Antago	ICSI
Schachter [20]	ND	ND	ND	44 vs. 29*	Non	211	PR	Antago	FIV
Kim [18]	ND	ND	=	53 vs. 33*	Non	120	PR	Antago	FIV
Mahajan [19]	8,4 vs. 7,2	ND	ND	ND	Non	76	PR	Antago	ICSI
Eftekhar [17]	8,8 vs. 7,9	ND	ND	26 vs. 22	Non	192	PR	Antago	FIV/ICSI
Zhou [21]	6,6 vs. 5,8	75 vs. 73	2,8 vs. 2,2*	62 vs. 52	Non	325	Retro	Antago	FIV/ICSI
Notre étude	9,1 vs. 5,8*	71 vs. 47*	2,3 vs. 1,5*	31 vs. 23	Immaturité ovocytaire ≥25%	47	Retro	Ago/Antago	FIV/ICSI
Ding [16]	=	ND	=	>		527	MA		

MI I : métaphase II ; Retro : étude rétrospective ; PR : étude prospective randomisée ; MA : méta-analyse ; Ago : protocole agoniste ; Antago : protocole antagoniste ;

*: résultat significatif (p<0.05) ; ND : non déterminé ; = : résultats similaires ; > : résultats supérieurs après double déclenchement.