

AUGMENTATION DU TAUX DE FAUSSES COUCHES SPONTANÉES PRECOCES ET DIMINUTION DU TAUX DE NAISSANCES VIVANTES AVEC LE PROTOCOLE ANTAGONISTE DE LA GnRH VERSUS AGONISTE LONG CHEZ LES PATIENTES PORTEUSES D'UN SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES.

Moez Kdous, Anis Chaker, Maha Bouyahia, Fethi Zhioua, Amel Zhioua.

Centre de PMA. Service de gynécologie obstétrique et de médecine de la reproduction. Hôpital Aziza Othmana de Tunis. Tunis. Tunisie.

M. Kdous, A. Chaker, M. Bouyahia, F. Zhioua, A. Zhioua.

M. Kdous, A. Chaker, M. Bouyahia, F. Zhioua, A. Zhioua.

AUGMENTATION DU TAUX DE FAUSSES COUCHES SPONTANÉES PRECOCES ET DIMINUTION DU TAUX DE NAISSANCES VIVANTES AVEC LE PROTOCOLE ANTAGONISTE DE LA GnRH VS AGONISTE LONG CHEZ LES PATIENTES PORTEUSES D'UN SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES.

INCREASED RISK OF EARLY PREGNANCY LOSS AND LOWER LIVE BIRTH RATE WITH GnRH ANTAGONIST VS LONG GnRH AGONIST PROTOCOL IN PCOS WOMEN UNDERGOING CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°12) : 834 - 842

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°12) : 834 - 842

RÉSUMÉ

But : Comparer les antagonistes de la GnRH (Cetrotrelix) au protocole long agoniste (Triptoreline) dans le cadre d'une stimulation ovarienne en vue d'une ICSI chez des patientes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques (PCOS).

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective cas - contrôle. Cent six patientes PCOS traitées selon le protocole agoniste long (Triptoreline) ont été appariées par l'âge et le BMI à 106 patientes PCOS traitées selon le protocole antagoniste (Cetrotrelix) durant la même période d'étude. Toutes les patientes ont été stimulées par la FSH recombinante. Un pré-traitement par pilule OP minidosée a été utilisé en cas de protocole antagoniste. L'ICSI a été réalisée dans tous les cas pour cause masculine. Les paramètres suivants ont été évalués : taux d'annulation de cycles, nombre moyen d'ovocytes recueillis, qualité ovocytaire, taux de fécondation, qualité embryonnaire, taux d'implantation, taux de grossesse, taux de fausses couches spontanées, taux de grossesses multiples et taux de naissances vivantes. Le test de Kchi² a été utilisé pour la comparaison des taux et le test t de Student pour la comparaison des moyennes. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Résultats : Le taux d'annulation de cycles était comparable entre les deux groupes (2.8% vs 1.8%; NS). La durée moyenne de stimulation était significativement plus courte dans le groupe antagoniste (9,7 ± 0,7 vs 11,2 ± 1,9 j; p<0,001). La dose moyenne de FSH consommée était significativement plus faible dans le groupe antagoniste (1411,1 ± 217,9 UI vs 2209,0 ± 548,3 UI ; p<0,001). Le taux moyen d'oestradiol le jour du déclenchement était significativement plus élevé dans le groupe agoniste (3347,85 ± 99 vs 2354,45 ± 839; p<0,001). Une réduction du taux de LH de plus de 50% entre J1 et J8 a été notée dans le groupe antagoniste (4,86±1,9 à J1 & 2,41±2,2 mUI/ml à J8). Le risque de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne était significativement plus faible dans le groupe antagoniste (1,8% vs 10,7%; p=0,01). Le nombre moyen d'ovocytes recueillis (15,9 ± 5,9 vs 17,3± 8,3; ns) et le nombre moyen d'ovocytes matures (11,43±4,2 vs 11,9± 6,4; NS) étaient similaires entre les deux groupes. Le taux de fécondation (73,3% vs 75,8%; ns), le nombre moyen d'embryons obtenus de grade 1 et 2 (6,3±2,7 vs 6,9±3,9; ns), le nombre moyen d'embryons transférés (1,9±0,7 vs 1,8±0,7 ; NS), le taux d'implantation (13,3% vs 18,45%; ns) et le taux de grossesses cliniques par transfert (28,6% vs 31,1% ; NS) étaient comparables entre les deux groupes. Les taux de grossesses gémellaires et triples étaient similaires (7,1% vs 9,3% ; NS) et (3,5% vs 3,1% ; NS) respectivement. Le taux de naissances vivantes était significativement plus faible dans le groupe antagonistes (12,2% vs 20,7%; p<0,001) avec un taux de fausses couches spontanées précoces significativement plus élevé dans ce même groupe (42,8% vs 18,7%; p<0,001).

Conclusion : Le protocole antagoniste est un protocole court et simple. Il permet une réduction significative de l'incidence de survenue du syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de la dose de FSH consommée. Cependant, ce protocole est associé à un taux plus élevé de fausses couches spontanées précoces et par la même de moins bons résultats en terme de naissances vivantes comparé au protocole agoniste long. D'autres études sont nécessaires afin d'en tirer des conclusions plus solides.

MOTS - CLÉS

Antagonistes de la GnRH. Agonistes de la GnRH. PCOS. ICSI

SUMMARY

Aim: to compare standard long GnRH agonist protocol (Triptorelin) and GnRH antagonist regimens (Cetrotrelix) in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients undergoing controlled ovarian stimulation (COS) for ICSI cycles.

Methods: Retrospective case-control study. 106 PCOS patients undergoing COS for ICSI with long GnRH agonist protocol (Triptorelin) were matched with age and BMI to 106 PCOS patients undergoing COS for ICSI with GnRH antagonist (Cetrotrelix) during the same period. Ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) was used in the two groups. Oral contraceptive pill pretreatment was used in all patients undergoing ovarian stimulation using GnRH antagonists. ICSI was performed for male infertility in all cases. The main outcome measures evaluated were: cancellation of the cycles, number of aspirated follicles, oocyte maturity, fertilization rate, Embryo quality, pregnancy and implantation rates, clinical abortion rate, multiple pregnancy rate and the live birth rate rate. Kchi² test and t Student test were used for differences between normo-ovulatory and PCOS patients and the limit of significance was set at p<0.05.

Results: There was no significant difference in term of cancellation rate (2.8% vs 1.8%; NS). Duration of gonadotrophin stimulation (9,7 ± 0,7 vs 11,2 ± 1,9 days; p<0,001) and gonadotrophin consumption (2209,0 ± 548,3 vs 1411,1 ± 217,9 UI : p<0,001) were significantly decreased with GnRH antagonist. The mean oestradiol level on the triggering day was significantly higher in the agonist group (3347,85 ± 99 vs 2354,45 ± 839; p<0,001). A fall in LH level of ≥ 50% from stimulation day 8 (S8) to S1 was observed in GnRH antagonist group. Risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) was significantly decreased with GnRH antagonist (1.8% vs 10.7%; p=0.01). The mean number of retrieval oocytes (15.9 ± 5.9 vs 17.3± 8.3; ns) and the mean number of mature oocytes (11.43±4.2 vs 11.9± 6.4; ns) were similar in the two groups. fertilization rate (73.3% vs 75.8%; NS), mean number of grade 1 and 2 embryos (6.3±2.7 vs 6.9±3.9; NS), mean number of transferred embryos (1.9±0,7 vs 1.8±0,7 ; NS), implantation rate (13.3% vs 18.45%; ns) and clinical pregnancy rate per transfer (28.6% vs 31.1% ; NS) did not differ statistically in the two groups. Twin and triplet pregnancies rates were also similar in the two groups (7.1% vs 9.3% ; NS) and (3.5% vs 3.1% ; NS) respectively. Live birth rate (12.2% vs 20.7%; p<0.001) was significantly lower in GnRH antagonist group and miscarriage rate was significantly higher in this same group (42.8% vs 18.7%; p<0.001).

Conclusion : GnRH antagonist protocol is a short and simple protocol with a significant reduction in incidence of OHSS and amount of gonadotrophins. However, GnRH antagonist protocol provides a lower live birth rate and an increased risk of early pregnancy loss compared to the GnRH agonist long protocol. Further studies are necessary for more solid conclusions.

KEY - WORDS

GnRH antagonists. GnRH agonists. ICSI. PCOS.

ارتفاع نسبة عمليات الإجهاض التلقائية، المبكرة وانخفاض نسبة ولادة الأجنة على قيد الحياة عند المريضات المصابات بتكيس متعدد في المبيض. الباحثون : م. قدوس - أشاكر - م. بويحيى - ف. زهيوه - أ. زهيوه.

Dans la population générale, la majorité des études [1,2] comparant agonistes et antagonistes de la GnRH dans les cycles de fécondation in vitro avec ou sans microinjection sont concordantes pour conclure que les antagonistes donnent un peu moins d'ovocytes et réduisent significativement le risque de pic prématuré de LH et le risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) ce qui serait particulièrement intéressant chez les patientes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques (PCOS). Chez les PCOS, l'avantage des antagonistes en dehors de bloquer le pic de LH, est d'éviter l'effet flare-up de l'agoniste source fréquente de kystes fonctionnels à l'origine d'échec de désensibilisation chez ces patientes généralement anovulatoires [3]. Les études comparatives chez les PCOS sont encore limitées mais on retrouve clairement une diminution significative de la durée de la stimulation par rapport aux protocoles agonistes [4]. Cependant, il reste une controverse sur leur efficacité en terme de grossesses et de naissances vivantes.

A travers une étude comparative entre stimulation pluri-folliculaire suivant un protocole antagoniste ou un protocole agoniste long, dans le cadre d'un cycle de fécondation in vitro avec ICSI chez des patientes PCOS, nous nous sommes proposés d'analyser les particularités de la stimulation ovarienne, les données de la micro-injection proprement dite et l'issue de l'ICSI.

MATERIELS ET METHODES

Patientes

Il s'agit d'une étude rétrospective cas-contrôle comparant chez des patientes PCOS les résultats de deux protocoles de stimulation ovarienne: antagoniste de la GnRH vs agoniste long. Le groupe antagoniste comprend 106 patientes. Chaque patiente du groupe antagoniste a été appariée par l'âge et le BMI à une patiente du groupe agoniste. Nous avons ainsi obtenu deux groupes d'études de 106 patientes chacun. Toutes les patientes (n=212) étaient prises en charge pour stérilité dans le même service, durant la même période, et ont toutes eu recours à une ICSI d'emblée pour facteur masculin. Chaque patiente aussi bien du groupe antagoniste que du groupe agoniste n'a été incluse qu'une seule fois, lors de sa première tentative d'ICSI. Le choix de l'un ou l'autre des deux protocoles était une décision libre des prescripteurs. Ces

patientes ont été prises en charge durant la période allant du 01 décembre 2004 au 1er janvier 2007. Le diagnostic de PCOS a été retenu sur la base des critères de la Conférence de consensus de ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) et ASRM (American Society of Reproductive Health) de Rotterdam 2003 [5], soit la présence de deux critères au moins sur les trois suivants (Tableau 1) :

-Hyperandrogénie clinique ou biologique ;

-Oligo ou anovulation

-Aspect d'ovaires polykystiques en échographie déterminé par une augmentation du volume ovarien (>10cm³/ovaire) et/ou une échostructure contenant plus de 12 images anéchogènes (follicules) de 2 à 9 mm pour chaque ovaire.

Protocole thérapeutique

Le groupe antagoniste (n=106) a été traité selon le protocole dose unique flexible. La stimulation ovarienne a été précédée d'un pré-traitement par une pilule oestro-progestative minidosée (microgynon®) pendant 1 cycle dans tous les cas. Une dose de 3 mg de cetrorelix (Cetrotide® Merck Serono, Londres, UK) a été administrée le 6ème ou 7ème jour du cycle devant la présence d'au moins un follicule ≥ 14mm de diamètre. Pour éviter tout risque de pic prématuré de LH, une injection supplémentaire de 0,25 mg de cetrorelix a été renouvelée lorsque les critères de déclenchement ne sont pas réunis quatre jours après l'injection du Cetrotide®3mg. Le groupe agoniste (n=106) a été traité selon le protocole long. La stimulation ovarienne était précédée d'une désensibilisation hypophysaire par une injection unique d'une dose de 3 mg d'Acétate de leuprolide (Décapeptyl®, Beaufour Ipsen Pharma Paris, France) en IM, le premier jour du cycle ou bien aux 23ème – 24ème jours du cycle. Chez les patientes anovulantes, l'injection de l'analogue est réalisée après la prescription d'une pilule oestro-progestative minidosée pendant 2 cycle. Le contrôle de la désensibilisation hypothalamo-hypophysaire est réalisé 15 à 18 jours après l'injection du Décapeptyl®LP 3mg par une échographie pelvienne et un dosage sérique de l'oestradiol (E2). Un taux d'E2 inférieur ou égal à 50 pg/ml et l'absence de kyste fonctionnel à l'échographie autorisent le début de la stimulation. Toutes nos patientes ont été stimulées par de la FSH recombinante (Gonal F®, Merck Serono, Londres, UK). La dose de départ était de 100 UI/jour ultérieurement adaptée en fonction des résultats du monitoring

Tableau 1 : population SOPK (Pcos patients). Groupe A= groupe agoniste (n=106) ; groupe B = groupe antagoniste (n=106).

Patientes (n = 212)	oligo ou anovulation	Pcos echo	Hyperandrogénie clinique ou biologique
groupe A (n=30)	+	+	+
groupe B (n=22)	+	+	+
groupe A (n=25)	+	-	+
groupe B (n=26)	+	-	+
groupe A (n=20)	+	+	-
groupe B (n=24)	+	+	-
groupe A (n=31)	-	+	+
groupe B (n=34)	-	+	+

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patientes et bilan hormonal de base (clinical characteristics of patients and hormonal check up)

	Groupe A Cérorélix (n=106)	Groupe B Triptoréline (n=106)
Age (années)	32,2 ± 4,0	31,3 ± 3,6
Durée d'infertilité (années)	6,3 ± 2,8	6,8 ± 3,0
BMI (kg/m ²)	26,9 ± 4,1	26,0 ± 4,7
FSH (mUI/ml)	5,0 ± 1,8	5,4 ± 1,5
LH (mUI/ml)	6,7 ± 1,9	6,8 ± 1,7
E2 (pg/ml)	39,1 ± 16,6	41,7 ± 10,6
Testostérone (ng/ml)	0,5 ± 0,04	0,5 ± 0,03
Delta 4 androstenedione (ng/ml)	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,2

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patientes et bilan hormonal de base (clinical characteristics of patients and hormonal check up)

	Groupe A Cérorélix	Groupe B Triptoréline	P
Durée de stimulation (jour)	9,7 ± 0,7	11,2 ± 1,9	P<0,001
Dose Totale de FSHr (UI)	1411,1 ± 217,9	2209,0 ± 548,3	P<0,001
E2 le jour du déclenchement (pg/ml)	2354,45 ± 839	3347,85 ± 99	p<0,001
LH le jour du déclenchement (mUI/ml)	0,94 ± 0,4	0,95 ± 0,4	ns
Epaisseur endomètre le jour du déclenchement (mm)	10,9 ± 0,84	11,2 ± 1,35	ns

Tableau 4 : Taux de LH et d'oestradiol durant la période de stimulation folliculaire. (LH and Estradiol levels during the follicular stimulation period).

Jour de stimulation	Groupe A Cétrorélix	Groupe B Triptoréline	P
J1			
E2 (pg/ml)	39.18±16	1.80±10	<0.001
LH(mUI/ml)	4.86±1.90	1.12±0.40	<0.001
J5			
E2 (pg/ml)	390.22±82	315.92±91	
LH(mUI/ml)	4.80±1.10	1.08±0.44	<0.05
J6			
E2 (pg/ml)	464.12±184	405.31±172	
LH(mUI/ml)	3.90±1.90	1.07±0.42	<0.05
J8			
E2 (pg/ml)	1129.90±426	1291.79±70	
LH(mUI/ml)	2.41±0.20	1.06±0.42	<0.05
JD			
E2 (pg/ml)	2354.45±839	3347.85±99	<0.001
LH(mUI/ml)	0.94±0.40	0.95±0.40	

Tableau 5 : qualité ovocytaires (oocytes quality).

	Groupe A Cétrorélix	Groupe B Triptoréline	P
NOR	15,90± 5,9	17,3 ± 8,3	
Ovocytes MPI	1,76±1,7	1,58±1,24	
Ovocytes MPII	11,43± 4,2	11,9 ± 6,4	
VG	0,55±1,2	0,7±0,95	
Ovocytes atrétiques	2,13±2,3	3,37±2,9	0,001

Annexe 1

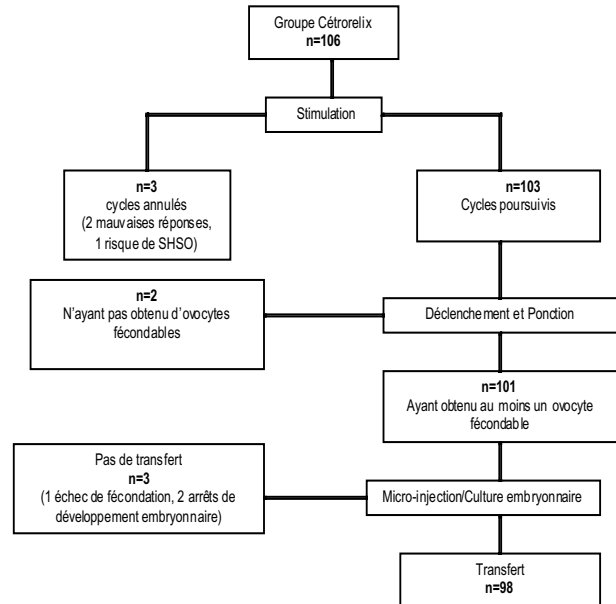


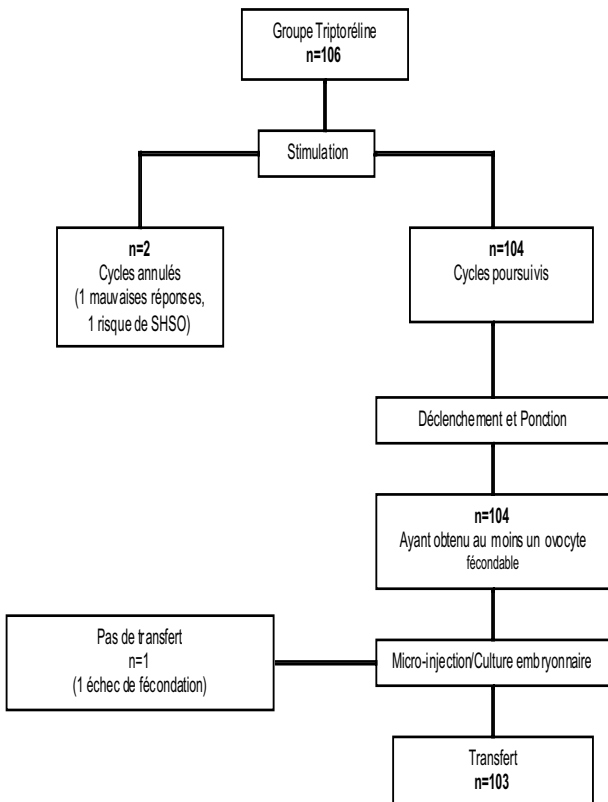
Tableau 6 : Résultats des cycles d'ICSI (Results of ICSI cycles)

	Groupe A Cérorélix	Groupe B Triptoréline	P
Ovocytes matures MPII	11,43± 4,2	11,9 ± 6,4	
Zygote 2PN	8,4 ± 3,5	9,0 ± 5,1	
Taux de fécondation (%)	73,3	75,8	
Nombre d'embryons obtenus	6,6 ± 2,7	7,6 ± 4,6	
Nombre d'embryons de grade1 et 2	6,3 ± 2,7	6,9 ± 3,9	
Nombre d'embryons transférés	1,9± 0,7	1,8 ± 0,7	
Taux de transfert (%)	92.4	97,1	
Taux d'implantation (%)	13,13	18,45	
Taux de grossesses cliniques/cycle (%)	26.4	30.1	
Taux de grossesses cliniques/transfert (%)	28.6	31.1	
Taux d'accouchement (%)	9.4	16.9	<0.001
Taux de naissances vivantes (%)	12.2	20.7	<0.001

Tableau 7 : Issue des grossesses (outcome of pregnancies)

	Groupe A Cérorélix		Groupe B Triptoréline		P
	n	%	n	%	
Accouchements	10	35.7	18	56.2	<0,001
Fausses couches précoces	12	42.8	6	18.7	<0,001
Avortements tardifs	6	21.4	8	25	
Grossesses multiples	3	10.7	4	12.5	
Gémellaires	2	7.1	3	9.3	
Triples	1	3.5	1	3.1	

Annexe 2



RÉFÉRENCES

