



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

# Influence de la durée de prise d'estrogènes au-delà des règles dans les cycles FIV antagonistes programmés par les estrogènes

*Influence duration of the use of estrogens beyond the menses in estradiol IVF antagonist programming cycles*

A. Guivarc'h-Levêque<sup>a,\*</sup>, L. Homer<sup>a</sup>, P.-L. Broux<sup>a</sup>, L. Moy<sup>a</sup>, G. Priou<sup>a</sup>, J. Vialard<sup>a</sup>, D. Collet<sup>b</sup>, P. Arvis<sup>a</sup>, D. Dewailly<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Clinique mutualiste La Sagesse, 3, place Saint-Guénolé, 35000 Rennes, France

<sup>b</sup> Laboratoires de biologie réunis, 3, place Saint-Guénolé, 35000 Rennes, France

<sup>c</sup> Service de gynécologie endocrinienne et médecine de la reproduction, hôpital Jeanne-de-Flandre, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 23 décembre 2010 ; avis du comité de lecture le 3 mars 2011 ; définitivement accepté le 15 mars 2011

Disponible sur Internet le 21 avril 2011

## MOTS CLÉS

Antagoniste du GnRH ;  
FIV ;  
Estrogènes ;  
Programmation

## Résumé

**Objectif.** – Évaluer par le taux de naissances l'impact du nombre de jours d'estrogènes poursuivis au-delà des règles dans une programmation sur quatre jours des cycles FIV antagonistes prétraités par estrogènes.

**Patientes et méthodes.** – Étude rétrospective de septembre 2004 à janvier 2009 chez les femmes d'âge compris entre 25 et 38 ans. Quatre milligrammes de Provames<sup>®</sup> sont prescrits trois à cinq jours avant la date théorique d'arrivée des règles et poursuivis jusqu'à la veille du début de stimulation qui est répartie équitablement entre le jeudi et le dimanche. Le taux de naissances est évalué en fonction du nombre de jours d'estrogènes poursuivis au-delà des règles dans une limite de 1 à 8.

**Résultats.** – Aucune différence significative n'apparaît ni dans la durée de stimulation, dans la quantité de gonadotrophines, dans le recueil ovocytaires ni dans le taux de naissances entre les groupes.

**Conclusion.** – La programmation par estrogènes des cycles FIV antagonistes implique un nombre variable de jours d'estrogènes poursuivis au-delà des règles qui ne semble pas affecter le taux de naissances

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant. 16, rue Malakoff, 35000 Rennes, France.

Adresse e-mail : [anne.guivarch@orange.fr](mailto:anne.guivarch@orange.fr) (A. Guivarc'h-Levêque).

**KEYWORDS**

GnRH antagonist;  
IVF;  
Estradiol;  
Programming

**Summary**

**Objective.** – To evaluate by the birth rate the impact of the number of days of estrogens continued beyond the menses in a four days estradiol IVF antagonist programming cycles.

**Patients and methods.** – Retrospective study from September 2004 to January 2009 among women of age ranging between 25 and 38 years. Four milligrams of provames is prescribed 3 to 5 days before the theoretical menses and continued until the beginning day of stimulation, which is distributed equitably between Thursday and Sunday. The birth rate is evaluated according to the number of days of estrogen continued beyond the menses within a limit from 1 to 8.

**Results.** – No significant difference appears neither in the duration of stimulation, in the quantity of gonadotrophin, the oocytes pick up, nor in the rate of birth between the groups.

**Conclusion.** – The programming by estrogens of the antagonist IVF cycles implies a variable number of days of estrogens continued beyond the menses, which does not seem to affect the birth rate.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction**

Il existe actuellement deux grandes tendances en matière de protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée en vue d'une fécondation in vitro (FIV), à savoir l'utilisation d'un agoniste ou d'un antagoniste de la GnRH pour inhiber le pic ovulatoire de LH. Si l'on admet une équivalence de résultats entre cycles « agonistes » et cycles « antagonistes » [1], il faut néanmoins constater une préférence de la majorité des équipes pour les cycles « agonistes » [2] : l'habitude, les bons résultats et surtout la facilité d'organisation de l'activité en sont probablement les raisons essentielles. En revanche, la pénibilité du traitement génère un taux d'abandon qui influence bien évidemment le taux cumulatif de grossesse [3–6].

L'utilisation des antagonistes de la GnRH dans les cycles de stimulation en vue d'une FIV offre un certain nombre d'avantage dont : la simplicité, la moindre durée du traitement, la plus grande facilité d'auto-injection, l'absence d'effet secondaire [7] et surtout le moindre risque d'hyperstimulation ovarienne [1,8]. Les cycles de stimulation avec antagonistes débutent classiquement avec le début de cycle de la patiente à j2 ou j3 ne permettant pas la planification de l'activité sur la semaine. La recherche d'une programmation efficace pour les cycles antagonistes est un objectif important pour l'organisation des centres et simplifie le début de traitement pour les femmes qui ont des difficultés à déterminer leur premier jour de cycle en raison de spotting prémenstruel.

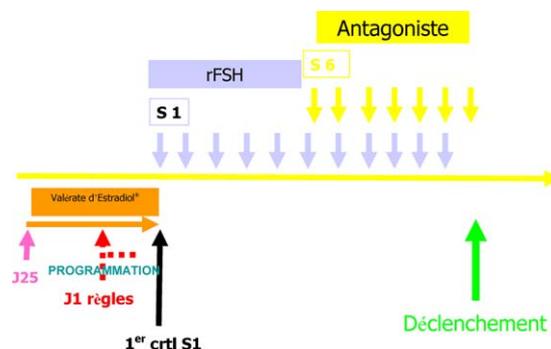
La programmation des cycles antagonistes par la pilule estroprogestative a fait l'objet de plusieurs publications. Une première méta-analyse retrouvait un allongement de la durée de stimulation, une augmentation du nombre d'unités de gonadotrophines et une tendance non significative à la réduction des taux de grossesse évolutive comparé au cycle spontané [9]. Néanmoins, deux nouvelles méta-analyses retrouvent une diminution significative du taux de grossesse évolutive et le rôle du progestatif est évoqué ainsi que celui des taux de LH, inférieurs en début de stimulation [10,11].

Pour ces raisons, la programmation par estrogènes seuls débutée en phase lutéale et poursuivie au-delà des règles jusqu'au premier jour de stimulation paraît être une alternative intéressante. Elle semble donner des

résultats équivalents au cycle « agoniste long » [12] ainsi qu'à l'absence de programmation [13]. Dans une programmation sur quatre jours, cela implique un nombre variable de jours d'estrogènes poursuivis au-delà des règles. Dans ce travail, nous avons évalué si cette variabilité avait un impact sur le taux de naissance.

**Patientes et méthodes**

Nous avons analysé rétrospectivement les résultats obtenus avec un protocole de cycles FIV/ICSI utilisant des antagonistes du GnRH et programmés par les estrogènes. Ce protocole fut appliqué de façon systématique entre septembre 2004 et janvier 2009 à des femmes d'âge compris entre 25 et 38 ans. L'objectif principal était l'analyse du taux de naissance selon le nombre de jours d'estrogènes au-delà des règles. La programmation comportait l'administration de 4 mg de valérate d'estradiol Provames® (Sanofi-Aventis, France) débuté trois à cinq jours avant la date théorique des règles suivantes. Pour les femmes anovulantes ou dysovulantes, la prise d'estrogènes était précédée par l'administration de dix jours de progestatifs : dydrogestérone Duphaston® (Solvay Pharma) du 16<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> du cycle. Le traitement estrogénique était poursuivi au-delà des règles jusqu'au premier jour de stimulation (S1) (Fig. 1). Les S1 débutaient sur quatre jours entre le jeudi et le dimanche de façon à répartir équitablement les ponctions du lundi au



**Figure 1** Schéma du protocole antagoniste.  
Scheme of the antagonist protocol.

**Tableau 1** Comparaison de la stimulation en fonction du nombre de jours d'estrogènes au-delà des règles (j1) et jusqu'au début de la stimulation (S1).

*Comparison of stimulation outcome according to the number of days under estradiol treatment beyond the first day (j1) of menses up to the start of stimulation (S1).*

|                             | S1 = j1 + 1 et + 2 | S1 = j1 + 3 et + 4 | S1 = j1 + 5 et + 6 | S1 = j1 + 7 et + 8 | p  |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----|
| Nombre                      | 336                | 602                | 576                | 291                | NS |
| Âge (ans)                   | 32,0 ± 3,5         | 32,1 ± 3,5         | 32,1 ± 3,6         | 32,1 ± 3,5         | NS |
| rang                        | 2,1 ± 1,4          | 2,3 ± 1,4          | 2,3 ± 1,4          | 2,3 ± 1,3          | NS |
| Taux annulation (%)         | 11                 | 9,1                | 12                 | 13,5               | NS |
| Jours de stimulation        | 10,2 ± 1,6         | 10,3 ± 1,8         | 9,9                | 9,8 ± 1,9          | NS |
| Nombre unités               | 1795 ± 776         | 1892 ± 815         | 1804 ± 765         | 1837 ± 740         | NS |
| Épaisseur Endométriale (mm) | 9,8 ± 2,7          | 9,8 ± 2,7          | 9,8 ± 2,7          | 9,8 ± 2,7          | NS |

vendredi. La stimulation était un protocole fixe antagoniste S6, avec dose de départ adaptée au compte des follicules antraux à S1. Le déclenchement s'effectuait devant au moins trois follicules supérieurs ou égaux à 17 mm. Le transfert était réalisé à j2 ou j3 pour les ponctions du vendredi. Les résultats ont été exprimés en fonction du nombre de jours de Provames<sup>®</sup> au-delà du premier jour des règles (j1) dans une fourchette d'un à huit jours. Groupe A: S1 = j1 + 1; j1 + 2, groupe B: S1 = j1 + 3; j1 + 4, groupe C: S1 = j1 + 5; j1 + 6, groupe D: S1 = j1 + 7; j1 + 8. L'analyse statistique a utilisé les tests Anova et Khi<sup>2</sup> (significativité statistique si  $p < 0,05$ ).

## Résultats

Les 1805 cycles analysés sont répartis en 336 cycles, 602, 576 et 291 respectivement pour les groupes A, B, C, D. L'âge des patientes (32,0 ± 3,5 ans, 32,1 ± 3,5 ans, 32,1 ± 3,6 ans et 32,2 ± 3,5 ans, respectivement) et le rang de tentative (2,1 ± 1,4, 2,3 ± 1,4, 2,3 ± 1,4, et 2,3 ± 1,3, respectivement) sont identiques entre les groupes. Le taux d'annulation n'est pas significativement différent entre les groupes (11, 9,1, 12 et 13,5%, respectivement,  $p = 0,08$ ). Le nombre moyen de jours de stimulation (10,2 ± 1,6, 10,3 ± 1,8, 9,9 ± 1,8 et 9,8 ± 1,9 jours, respectivement,  $p = 0,075$ ), le nombre moyen d'unités consommées (1,795 ± 777, 1,892 ± 815, 1,804 ± 765 et 1,837 ± 740 unités, respectivement) et l'épaisseur endométriale moyenne (9,8 ± 2,7, 9,8 ± 2,7, 9,8 ± 2,7, et

9,8 ± 2,7 mm, respectivement) sont équivalents (Tableau 1). Le nombre d'ovocytes pour les quatre groupes (8,5 ± 6,8, 8,3 ± 5,2, 8,3 ± 5,3 et 7,9 ± 5,0, respectivement,  $p = 0,075$ ) et le nombre d'embryons obtenus (4,6 ± 3,8, 4,5 ± 3,3, 4,6 ± 3,3 et 4,5 ± 3,2, respectivement) sont équivalents. Le nombre d'embryons transférés respectivement dans chaque groupe est de 1,73 ± 0,9, 1,79 ± 0,8, 1,83 ± 0,7 et 1,85 ± 0,8 ( $p = 0,65$ ) et le taux de grossesses par ponction est de 31,3, 30,4, 32,5 et 35,7%, respectivement ( $p = 0,65$ ). Le taux de grossesses par transfert est de 33,3%, 33,2%, 35,2% et 38,2%, respectivement ( $p = 0,47$ ). Le taux d'accouchement par transfert est respectivement de 25,5, 24,8, 26,1 et 26,9% ( $p = 0,84$ ). Le taux de naissances de jumeaux n'est pas différent entre les groupes (Tableau 2).

## Discussion

Cette étude montre des résultats identiques en termes d'accouchement quel que soit le nombre de jours d'estrogènes poursuivis au-delà des règles dans une limite étudiée d'un à huit jours avec une tendance non significative à la diminution du nombre de jours de stimulation avec l'augmentation de la durée de l'exposition aux estrogènes.

Ces résultats dissipent la crainte d'une asynchronie folliculo-endométriale et donc d'un défaut d'implantation lié au nombre de jours d'exposition à l'estradiol. En effet, la notion d'avance endométriale définie histologiquement a été décrite comme délétère dans les cycles antagonistes,

**Tableau 2** Comparaison du nombre d'ovocytes et d'embryons et des taux de succès en fonction du nombre de jours d'estrogènes au-delà des règles (j1) et jusqu'au début de la stimulation (S1).

*Comparison of the oocyte and embryo numbers and of the success rates, according to the number of days under estradiol treatment beyond the first day (j1) of menses up to the start of stimulation (S1).*

|                                      | S1 = j1 + 1 et + 2 | S1 = j1 + 3 et + 4 | S1 = j1 + 5 et + 6 | S1 = j1 + 7 et + 8 | p  |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----|
| Ovocytes                             | 8,5 ± 6,8          | 8,3 ± 5,2          | 8,3 ± 5,3          | 7,9 ± 5            | NS |
| Embryons                             | 4,6 ± 3,8          | 4,5 ± 3,3          | 4,6 ± 3,3          | 4,5 ± 3,2          | NS |
| Embryons transférés                  | 1,7 ± 0,9          | 1,8 ± 0,8          | 1,8 ± 0,7          | 1,8 ± 0,7          | NS |
| Gr/ponction (%)                      | 31,3               | 30,4               | 32,5               | 35,7               | NS |
| Gr/transfert (%)                     | 33,3               | 33,2               | 35,2               | 38,2               | NS |
| Naissances/transfert (%)             | 25,5               | 24,8               | 26,1               | 26,9               | NS |
| Naissances gémellaires/transfert (%) | 20,3               | 20,6               | 24,5               | 22,6               | NS |

incitant au déclenchement précoce [14]. Un tel effet avec le prétraitement par E2 relayé par une stimulation de l'ovulation n'a pas encore été décrit dans la littérature. Dans le présent travail, nous avons respecté strictement les critères de déclenchement proposés pour les cycles antagonistes non programmés [7]. Bien que nous ne l'ayons pas évalué à S1, l'épaississement endométrial de type prolifératif est identique dans les quatre groupes au jour du déclenchement. L'expérience du don d'ovocytes nous a appris, par ailleurs, que la durée du traitement estrogénique avant l'introduction de la progestérone peut être variable sans affecter le taux d'implantations [15]. Bien qu'il n'existe pas à ce jour d'étude comparative, les résultats de la programmation par pilule semblent moins bons, surtout lorsque le délai d'interruption entre pilule et début de stimulation est plus court [16,17], ce qui suggère une inadéquation endométriale. Il a d'ailleurs été démontré que les taux d'E2 et de FSH revenaient à l'équivalent d'un cycle spontané cinq jours après l'arrêt de la pilule [18]. Néanmoins, même avec un *wash-out* de cinq jours, le taux de fausses-couches spontanées est significativement supérieur dans le groupe « pilule » par rapport au cycle spontané [19]. La comparaison entre programmation par pilule avec *wash-out* de cinq jours et protocole « agoniste long » ne retrouve aucune différence, avec tout de même un avantage non significatif en termes de grossesse évolutive pour les agonistes longs [20].

Ce protocole de programmation par l'E2 pouvait aussi faire craindre l'effet délétère d'un freinage excessif de la LH, comme rapporté avec le prétraitement par pilule [10], surtout en cas d'exposition prolongée. Nos résultats indiquent que cela ne semble pas être le cas. En bon accord, il a été rapporté que l'ovulation survient chez plus de 70% des femmes normo-ovulantes 13 jours après l'interruption de l'E2 pris en phase lutéale [21]. Certes, l'E2 donné en phase lutéale exerce un rétrocontrôle négatif sur l'élévation de la FSH lors de la transition lutéo-folliculaire [22], mais il a été démontré que la FSH s'élève dès le lendemain de l'arrêt du traitement estrogénique [18]. L'E2 semble donc être un bon candidat pour la programmation à condition de démarrer la stimulation le lendemain de son arrêt.

## Conclusion

Nous avons voulu développer avec les antagonistes un système de programmation par les estrogènes seuls, rendant leur utilisation aussi simple que les agonistes ou que la pilule. Les résultats de cette première étude sont encourageants et nous confortent dans ce choix. Néanmoins, l'efficacité de cette programmation nécessite d'être confirmée par une étude prospective et randomisée la comparant à l'absence de programmation et au protocole agoniste long.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12:651–71.
- [2] Fauser BC, Devroey P. Why is the clinical acceptance of gonadotropin-releasing hormone antagonist cotreatment during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization so slow? *Fertil Steril* 2005;83:1607–11.
- [3] de Klerk C, Macklon NS, Heijnen EM, Eijkemans MJ, Fauser BC, Passchier J, et al. The psychological impact of IVF failure after two or more cycles of IVF with a mild versus standard treatment strategy. *Hum Reprod* 2007;22:2554–8.
- [4] Domar AD, Smith K, Conboy L, Iannone M, Alper M. A prospective investigation into the reasons why insured United States patients drop out of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2010;94:1457–9.
- [5] Schroder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reprod Biomed Online* 2004;8:600–6.
- [6] Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BC, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008;23:2050–5.
- [7] Devroey P, Aboulghar M, Garcia-Velasco J, Griesinger G, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. Improving the patient's experience of IVF/ICSI: a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment. *Hum Reprod* 2009;24:764–74.
- [8] Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001750.
- [9] Griesinger G, Venetis CA, Marx T, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:1055–63.
- [10] Griesinger G, Kolibianakis EM, Venetis C, Diedrich K, Tarlatzis B. Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis. *Fertil Steril* 2010;94:2382–4.
- [11] Smulders B, van Oirschot SM, Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA. Oral contraceptive pill, progestogen or estrogen pre-treatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20(1):CD006109.
- [12] Guivarc'h-Leveque A, Arvis P, Bouchet JL, Broux PL, Moy L, Priou G, et al. Efficacité de la programmation des cycles FIV en antagonistes par les estrogènes. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:18–22.
- [13] Cédricin - Durnerin I, Guivarc'h-Levêque A, Bstandig B, Parneix I, Lesourd F, Le Marthelot M, et al. Influence of steroids pretreatments on ovarian stimulation parameters in patients enrolled in IVF/ICSI cycles with antagonists. *Hum Reprod* 2009;24:i113.
- [14] Kolibianakis EM, Bourgain C, Papanikolaou EG, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, et al. Prolongation of follicular phase by delaying hCG administration results in a higher incidence of endometrial advancement on the day of oocyte retrieval in GnRH antagonist cycles. *Hum Reprod* 2005;20:2453–6.
- [15] Borini A, Dal Prato L, Bianchi L, Violini F, Cattoli M, Flamigni C. Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:185–90.

- [16] Rombauts L, Healy D, Norman RJ. A comparative randomized trial to assess the impact of oral contraceptive pretreatment on follicular growth and hormone profiles in GnRH antagonist-treated patients. *Hum Reprod* 2006;21:95–103.
- [17] Huirne JA, Hugues JN, Pirard C, Fischl F, Sage JC, Pouly JL, et al. Cetrorelix in an oral contraceptive-pretreated stimulation cycle compared with buserelin in IVF/ICSI patients treated with r-hFSH: a randomized, multicentre, phase IIIb study. *Hum Reprod* 2006;21:1408–15.
- [18] Cedrin-Durnerin I, Bstandig B, Parneix I, Bied-Damon V, Avril C, Decanter C, et al. Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod* 2007;22:109–16.
- [19] Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Effect of oral contraceptive pill pretreatment on ongoing pregnancy rates in patients stimulated with GnRH antagonists and recombinant FSH for IVF. A randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006;21:352–7.
- [20] Barmat LI, Chantilis SJ, Hurst BS, Dickey RP. A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) versus GnRH-agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:321–30.
- [21] de Ziegler D, Brioschi PA, Benchaâ C, Campana A, Ditesheim PJ, Fanchin R, et al. Programming ovulation in the menstrual cycle by a simple innovative approach: back to the future of assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;72:77–82.
- [22] le Nestour E, Marraoui J, Lahlou N, Roger M, de Ziegler D, Bouchard P. Role of estradiol in the rise in follicle-stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:439–42.