Valeur pronostique du dosage de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) sur l'issue de grossesse dans le cadre d'une fécondation in vitro

Clémence Herrenschmidt

▶ **To cite this version:**

Clémence Herrenschmidt. Valeur pronostique du dosage de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) sur l'issue de grossesse dans le cadre d'une fécondation in vitro. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03847564

HAL Id: dumas-03847564

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03847564

Submitted on 10 Nov 2022

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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

Année 2022 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

Par

Clémence HERRENSCHMIDT

Née le 19 juin 1994 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 octobre 2022

Valeur pronostique du dosage de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) sur l'issue de grossesse dans le cadre d'une fécondation in vitro

Président du Jury	Professeur Hervé LEFEBVRE
Directrice de Thèse	Docteur Isabelle MOTTE
Membres du Jury	Docteur Jean-Baptiste THOUMAS
	Docteur Guillaume FEUGRAY

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian **CLATOT**	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET** *(disponibilité)*	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie

Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien **COSTA**	HCN	Parasitologie
Me Pierre **DECAZES**	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytiqu

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta **AL ZALLOUHA**	Toxicologie
Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla **EL GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mr Chervin **HASSEL**	Virologie
Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie

Mme Marine **MALLETER**	Biologie Cellulaire
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBÉ**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie officinale
M. Damien **SALAUZE**	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**	Pharmacie
M. Pierre **BOHN**	Radiopharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric **BARAT**	Pharmacie
M. Guillaume **FEUGRAY**	Biochimie Générale
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie
M. Paul **BILLOIR**	Hématologie
M. Romain **LEGUILLON**	Pharmacie
M. Thomas **DUFLOT**	Pharmacologie
Mme Alice **MOISAN**	Virologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaïma **EZZINE**	Pharmacologie
M. Abdelmounaim **MOUHAJIR**	Informatique Bio-Informatique
M. Olivier **PERRUCHON**	Pharmacognosie
M. Maxime **GRAND**	Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER**	UFR	Médecine Générale
Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan **BRETON** (med)	Nutrition
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider le jury de cette thèse. Merci pour votre accompagnement dans la formation des internes de gynécologie médicale. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon respect.

A Madame le Docteur Isabelle MOTTE,

Tu as finalement accepté de diriger cette thèse, je t'en suis très reconnaissante. Merci pour ta disponibilité et ta réactivité ces derniers temps, pour tes conseils pertinents et ta relecture efficace. Je garde un très bon souvenir de mon premier contact avec l'AMP au cours du semestre d'été 2021. Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie personnelle et le meilleur pour ton tournant professionnel.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste THOUMAS

Tu me fais le plaisir et l'honneur de juger ce travail. Je te remercie pour ta présence aujourd'hui mais aussi pour ce semestre à Becquerel. Je garde de toi le souvenir de quelqu'un dont le génie équilibre le grain de folie.

A Monsieur le Docteur Guillaume FEUGRAY

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. J'espère de tout cœur que ce travail vous intéressera. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères quant à votre présence ce jour.

Le Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Abréviations

ABM	Agence de Biomédecine
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
AUC	*(Area under the curve)* Aire sous la courbe
AVB	Accouchement par voie basse
CECOS	Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains.
CFEF	Collège Français d'Echographie Fœtale
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français
DDG	Date de début de grossesse
DDR	Date des dernières règles
E2	Œstradiol
FCSP	Fausse couche spontanée précoce
FCT	Fausse couche tardive
FIV	Fécondation In Vitro
FSH	(Follicle Stimulating Hormone) Hormone folliculo-stimulante
GEU	Grossesse extra-utérine
GIU	Grossesse intra-utérine
GLI	Grossesse de localisation indéterminée
GnRH	*(Gonadotropin-Releasing Hormone)* Gonadolibérine
hCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
hCG-H	Hormone chorionique gonadotrope humaine hyperglycosylée
ICSI	Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes
IMG	Interruption médicale de grossesse
LCC	Longueur cranio-caudale
LH	*(Luteinizing Hormone)* Hormone lutéinisante
LH/CG-R	*(Luteinizing Hormone/Chorionic Gonadotropin Receptor)* Récepteur commun LH/hCG
MAP	Menace d'accouchement prématuré
MFIU	Mort fœtale in utero
NV	Naissance vivante
RCIU	Retard de croissance intra utérin
SA	Semaines d'aménorrhée
SG	Semaines de grossesse
TEC	Transfert d'embryon congelé
VPN	Valeur predictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Sommaire

Introduction **18**

1 L'hCG, hormone chorionique gonadotrope humaine **19**

1.1 Découverte 19

1.2 Structure 20

1.3 Isoformes de l'hCG 21

1.4 Comparaison avec la LH et récepteur commun LH/hCG-R 24

1.5 En cas de grossesse 25

1.6 En dehors de la grossesse 28

1.7 Dosage 28

2 Le suivi des grossesses débutantes **33**

2.1 Datation de la grossesse 33

2.2 Echographie 33

2.3 Dosage de l'hCG sérique 34

2.4 Autres marqueurs étudiés 37

3 Issues de grossesse **38**

3.1 Après FIV ou ICSI, les chiffres de l'Agence de Biomédecine [2] 38

3.2 Complications 39

4 Vécu des patientes prises en charges en AMP **40**

4.1 Retentissement sur la vie personnelle 40

4.2 L'attente 41

Objectifs **43**

Matériel et méthodes **44**

1 Design de l'étude **44**

2 Population de l'étude **44**

2.1 Critères d'inclusion 44

2.2 Critères d'exclusion 44

3 Suivi des patientes **45**

3.1 Exploration de l'infertilité 45

3.2 Protocoles de stimulation 45

3.3 Ponction Folliculaire 47

3.4 Recueil de Spermatozoïdes 47

3.5 FIV / ICSI 47

3.6 Transfert embryonnaire 48

3.7 Dosage de l'hCG plasmatique 48

3.8 Echographie à 8 SA 48
3.9 Issue de la grossesse 49
4 Analyse des données 51
4.1 Recueil des données 51
4.2 Variables recueillies 51
5 Analyse statistique 52
5.1 Analyses univariées 53
5.2 Détermination des valeurs seuils 53
5.3 Modèle de prédiction 54
5.4 Significativité 54
6 Cadre réglementaire 54
Résultats 55
1 Population incluse 55
2 Première partie de l'étude 57
2.1 Description des patientes à l'inclusion 57
2.2 Analyse descriptive du dosage de l'hCG 60
2.3 Analyse descriptive des issues de grossesse 62
2.4 Seuil de l'hCG à J14 et étude du caractère prédictif 65
3 Seconde partie : Etude du caractère prédictif de la cinétique à 48 heures sur l'issue de la grossesse 69
3.1 Population 69
3.2 Taux d'hCG à J16 et cinétique de l'hCG 69
3.3 Valeurs seuils 70
4 Modèle prédictif 73
Discussion 75
1 Principaux résultats 75
2 Discussion de la méthode 75
2.1 Sélection de la population et choix de l'issue de grossesse 75
2.2 Limites 77
2.3 Forces de l'étude 78
3 Comparaison à la littérature 79
3.1 Caractéristiques initiales 79
3.2 Seuil à J14 79
3.3 Caractéristiques et complications obstétricales et néonatales 81
3.4 Seuil à J16 et cinétique déterminés dans le sous-groupe 81
3.5 Modèle de prédiction 82
4 Perspectives 84

Conclusion **85**
Liste des tables **86**
Liste des figures **87**
Références **89**
Annexes **96**
Résumé **101**

Introduction

Il y a 40 ans naissait Amandine, premier « bébé éprouvette » français conçu grâce à la fécondation in vitro (FIV). Avec actuellement 3,3 millions de personnes concernées en France et un couple sur sept qui consulte pour ce motif, l'infertilité reste un problème de santé publique majeur [1].

La FIV représentait, en 2019, 40% des tentatives d'assistance médicale à la procréation (AMP) au sein d'un couple ou avec spermatozoïdes de donneur. Le recours à l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) correspondait à 67% de ces tentatives avec un taux d'implantation de 22,4% pour ces deux techniques. On observe une augmentation du taux de transfert mono-embryonnaire depuis 2016, qui atteint 60,6% des transferts. Cela a permis une diminution progressive de la part des grossesses multiples, limitant les risques sur la santé de la femme enceinte et des enfants à naitre. En 2019, 10 961 enfants sont nés grâce ces techniques de FIV et ICSI en intraconjugal ou avec don de gamètes masculines [2].

La charge psychologique et émotionnelle induite par un parcours de FIV est considérable pour un couple présentant souvent une lourde histoire d'infertilité [3]. L'attente est longue avant la confirmation d'une grossesse intra-utérine évolutive apportée par la visualisation à l'échographie d'une activité cardiaque embryonnaire plusieurs semaines après le transfert. La connaissance précoce de la réussite d'une FIV est un souhait des patients, mais également des médecins dans ce contexte de risque majoré de fausse couche ou de grossesse ectopique [4–7].

La prédiction de l'issue d'une grossesse obtenue par FIV grâce à l'utilisation de dosages hormonaux a fait l'objet d'études explorant différents marqueurs selon des modalités variées [8]. Certains auteurs ont étudié l'utilisation de la combinaison de plusieurs marqueurs [9–11]. D'autres équipes se sont intéressées à un dosage unique d'une molécule pour prédire, avec une fiabilité correcte, l'issue du transfert [12–15]. L'hCG (hormone chorionique gonadotrope humaine), une des premières molécules sécrétées par l'embryon, est le marqueur qui a le plus été étudié dans l'optique de différencier précocement les grossesses viables et non viables [10,11]. Les études antérieures diffèrent selon les techniques d'AMP comparées et la temporalité des dosages réalisés dans un même laboratoire, ce qui rend difficile l'application de leurs résultats à notre centre.

Ce travail s'intéresse à l'association entre la valeur du dosage de l'hCG et l'obtention ou non d'une naissance vivante, dans les conditions de prise en charge utilisées dans le centre d'AMP du CHU de Rouen. Il aspire à optimiser l'interprétation du dosage par l'équipe médicale et à améliorer l'accompagnement des patientes dans cette attente de réponse.

1 L'hCG, hormone chorionique gonadotrope humaine

L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG), également appelée gonadotrophine chorionique humaine, est une des premières molécules synthétisées par l'embryon. Elle représente un des premiers signaux envoyés par ce dernier à la mère avant la nidation. Son rôle principal est de soutenir l'implantation de la grossesse.

1.1 Découverte

En 1927, Aschheim, gynécologue et Zondek, endocrinologue démontrent que le sang et l'urine des femmes enceintes contiennent une substance qui stimule les ovaires et découvrent ainsi l'hCG. Ils inventent le premier test biologique de grossesse considéré fiable et utilisable à grande échelle. L'urine d'une femme enceinte était injectée dans une souris non pubère. Quelques jours plus tard, l'observation à l'autopsie d'ovaires hypertrophiés et la présence d'un corps jaune traduisaient un test positif (Figure 1). En 1931, les américains Friedmann et Lapham ont remplacé la souris par un lapin dont on recherchait une ovulation provoquée par l'injection d'urine de femme enceinte dans les ovaires. Plus tard, le test de Hogben a préféré une grenouille Xenopus qui pondait 12 heures après l'injection sous-cutanée d'urine de femme enceinte [17,18]. Les tests actuels utilisent toujours le principe de la présence d'hCG dans les urines ou dans le sang mais ne nécessitent plus le sacrifice d'un animal.

La synthèse d'hCG par les annexes embryonnaires est un événement relativement récent sur le plan phylogénétique, car les gonadotropines chorioniques n'existent que chez les primates (hCG chez l'espèce humaine) et les équidés (eCG chez la jument). Dans les autres espèces de mammifères, la LH remplace l'hCG.

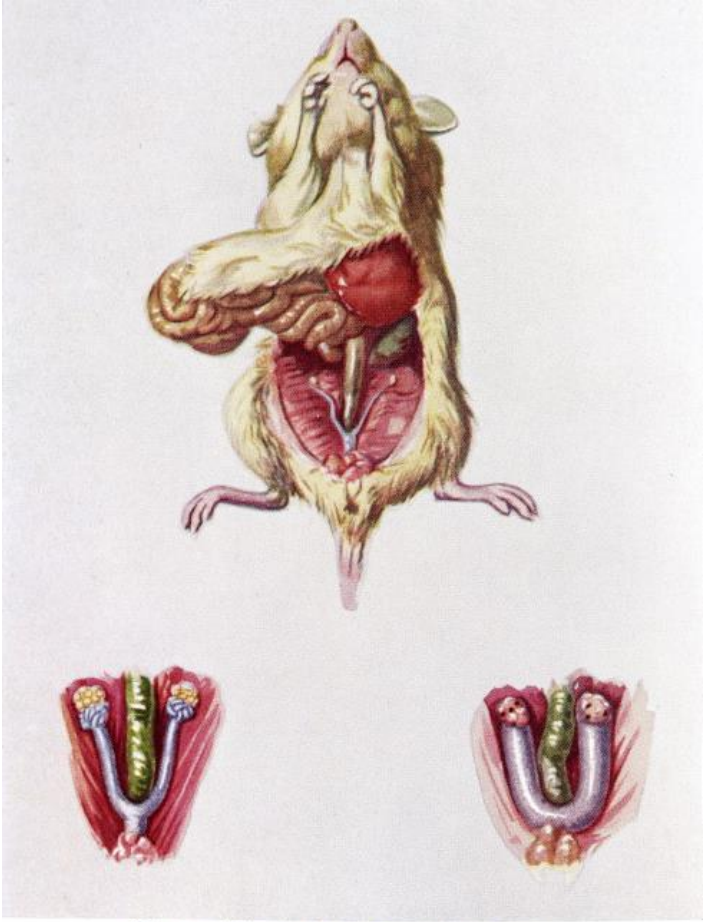


Fig. 61.—The Aschheim-Zondek Reaction.

Above : abdominal cavity of immature female mouse opened to show ovaries, tubes and uterus *in situ*.
Below (left) : organs as seen when test is negative.
Below (right) : organs as seen when test is POSITIVE. Note great hypertrophy of uterine horns and hæmorrhage into corpora lutea in ovaries.

Figure 1. Le test d'Aschheim-Zondek (rapporté dans [18])

1.2 Structure

L'hCG est une hormone glycoprotéique de 37,9 kDa. Il s'agit d'un hétérodimère composé de deux sous-unités α et β reliées par une liaison non covalente (Figure 2) et codées par des gènes localisés sur des chromosomes différents.

La sous-unité α possède une séquence de 92 acides aminés codée par un gène unique localisé sur le chromosome 6 (6q14-21) qui s'exprime dans le placenta et l'hypophyse. Cette sous-unité α est commune à l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH) et la thyréostimuline (TSH).

La sous-unité β est codée par six séquences génomiques situées sur le chromosome 19 (19q13-3) qui s'expriment dans le placenta, mais aussi dans certains tissus normaux non trophoblastiques comme l'endothélium vésical. Elle est constituée de 145 acides aminés dont la séquence est

différente de celles des β-FSH, β-LH, et β-TSH mais ne se distingue de la β-LH que par 30 acides aminés. Elle est responsable de la spécificité biologique de l'hCG et de sa fixation aux récepteurs. Elle est considérée comme un marqueur de l'activité trophoblastique.

Séparées, les deux sous-unités de l'hCG n'ont pas d'activité biologique, car comme pour toutes les autres gonadotrophines, la combinaison des deux sous-unités est nécessaire pour leur activation. L'activité de l'hCG est possible en associant la sous-unité β-hCG avec n'importe quelle sous-unité α (hCG, FSH, LH, TSH). Il en est de même pour les autres gonadotrophines dont la sous-unité α peut se combiner avec n'importe quelle sous-unité β spécifique.

Sa demi-vie est de 24 à 36 heures pour la molécule entière, 3 heures environ pour la chaine β et 2 heures pour la chaine α. Elle est catabolisée principalement par le foie, mais 20% sont également excrétés par les reins après dégradation, sous une forme appelée fragment β-core [19].

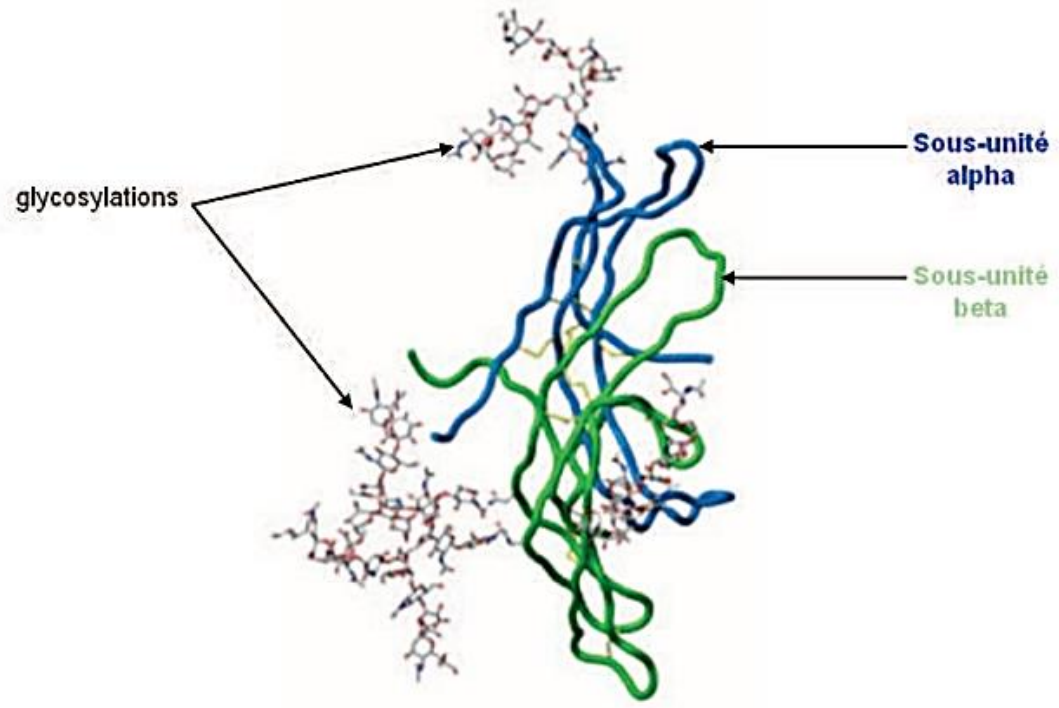


Figure 2. Structure tridimensionnelle de l'hCG) (d'après [20])

1.3 Isoformes de l'hCG

L'hCG possède des sites de glycosylation. Il existe donc différentes isoformes selon le taux de glycosylation. Ce phénomène joue des rôles non complètement connus sur l'assemblage des sous-

unités entre elles, la sécrétion hormonale, la liaison au récepteur, la modulation de la demi-vie plasmatique et l'activité biologique hormonale [21–23].

On distingue différentes isoformes de l'hCG qui ont tous la même séquence d'acides aminés sur leurs sous-unités α et/ou β :

- hCG intacte
- hCG hyperglycosylée
- sous-unité β libre de l'hCG,
- sous-unité β libre de l'hCG hyperglycosylée,
- hCG sulfatée.

Les produits de dégradations de l'hCG peuvent également se retrouver dans le sérum, comme les formes clivées de l'hCG dimérique et de la sous-unité β plus ou moins hyperglycosylées, ou bien le fragment β-core issu du catabolisme rénal.

Elles peuvent être sécrétées, selon les formes, par le syncytiotrophoblaste, les cellules gonadotropes ou des cellules tumorales. Chacun de ces variants remplit des fonctions différentes.

1.3.1 hCG intacte

C'est l'une des premières molécules sécrétées par l'embryon avant l'implantation. Au cours de la phase d'implantation, la synthèse est majoritairement assurée par le syncytiotrophoblaste et en moindre proportion par le cytotrophoblaste (Figure 3). Elle est détectable dans le sang maternel 8 à 10 jours après l'ovulation et atteint ses valeurs maximales vers 10-11 semaines d'aménorrhée (SA). La concentration diminue ensuite pour atteindre un taux basal de 12 SA à la fin de la grossesse [24].

La liaison à son récepteur commun avec la LH : LH/CG-R permet à l'hCG « intacte » d'agir sur différents types de cellules : du corps jaune, myométriales, endothéliales et déciduales. A J5-J6, le blastocyste sécrète de l'hCG dans la cavité utérine et l'hormone se lie à son récepteur sur les LH/CG-R de l'endomètre décidualisé. En réponse, la decidua se prépare pour l'implantation. Le complexe hCG-LH/CG-R stimule également la différentiation du cytotrophoblaste en syncytiotrophoblaste et encourage l'invasion du trophoblaste.

L'hCG joue un rôle important dans la synchronisation du développement embryonnaire et endométrial. Tout au long de la grossesse, l'hCG est également un marqueur de la fonction placentaire.

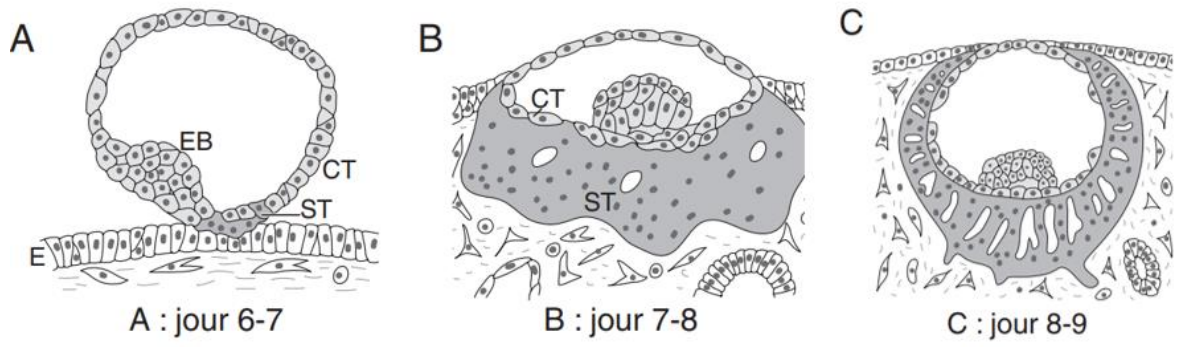


Figure 3. Représentation schématique des premières étapes du développement placentaire humain (rapporté dans [25])

EB : bouton embryonnaire, CT : cytotrophoblaste, ST : syncytiotrophoblaste

1.3.2 hCG hyperglycosylée

L'hCG hyperglycosylée (hCG-H) possède quatre chaines O-glycaniques sur la sous-unité β au lieu de deux. Elle est produite pendant le premier trimestre de la grossesse, principalement par une partie du cytotrophoblaste (dit extravilleux). Elle représente la majorité de l'hCG totale à 3 SA et la moitié à 4 SA puis décroit rapidement jusqu'à disparaitre de la circulation maternelle à la fin du premier trimestre. L'hCG-H peut servir à prédire l'issue des grossesses chez la femme mais actuellement elle n'est pas considérée comme un meilleur marqueur que l'hCG dans sa forme classique [22].

L'hCG-H diminue l'apoptose des cellules trophoblastiques, induit l'implantation de l'embryon et l'invasion trophoblastique. L'hCG-H est également synthétisée par les choriocarcinomes et les tumeurs des cellules germinales. Un intérêt du dosage de ce variant a été mis en évidence dans la recherche d'une trisomie 21, d'une pré-éclampsie, de la réponse thérapeutique des maladies trophoblastiques et dans la prédiction de la survenue d'une grossesse après fécondation in vitro.

1.3.3 La sous-unité β libre de l'hCG

Cette sous-unité agit comme un agoniste du récepteur commun LH/hCG-R. Il existe une hypothèse selon laquelle une augmentation anormale de la sous-unité β serait associée à un risque accru d'hypertension artérielle gravidique, mais l'association entre β-hCG, inflammation, stress oxydant et hypertension reste mal comprise [26].

Comme l'hCG-H, la sous-unité β libre peut être utilisée comme marqueur de dépistage de la trisomie 21. En France depuis 2009, le dépistage prénatal de la trisomie 21 repose principalement sur le dépistage combiné du premier trimestre qui associe des caractéristiques maternelles (dont l'âge) à la mesure de la clarté nucale à l'échographie entre 11 SA et 13 SA + 6 jours et au dosage de marqueurs sériques que sont la sous-unité β libre et la PAPP-A

(Pregnancy-Associated Plasma Protein-A). Au second trimestre, le dépistage associe la clarté nucale du premier trimestre si elle est disponible et valide, dans le cadre du dépistage séquentiel intégré, aux marqueurs du deuxième trimestre : hCG totale ou bien β-hCG libre, AFP (alpha-fœtoprotéine) plus ou moins l'œstriol non conjugué dosés entre 14+0 et 17+6 SA [27].

Une association entre taux anormalement bas ou élevés pendant la grossesse de sous-unité β libre et la survenue de complications obstétricales (fausse couche, RCIU, prématurité) a été mise en évidence [28].

1.3.4 L'hCG sulfatée

La sécrétion par les cellules gonadotropes de l'hypophyse des femmes non-enceintes de cette isoforme découverte en 1977 est parallèle à celle de la LH au cours du cycle menstruel [22]. Sa concentration équivaut à 1/50ème de celle de la LH mais elle est 50 fois plus active que la LH. Elle se lie au même récepteur LH/CG-R et agit de façon similaire en stimulant la production d'androstènedione durant la phase folliculaire ainsi que l'ovulation et la formation du corps jaune. Elle stimulerait également la production de progestérone par le corps jaune. On observe une augmentation de sa sécrétion physiologique à la ménopause.

1.4 Comparaison avec la LH et récepteur commun LH/hCG-R

Les propriétés biologiques de l'hCG sont similaires à celles de la LH mais cette dernière a une demi-vie ne dépassant pas une heure. Il y a 96% d'homologie entre les 121 acides aminés de la sous-unité β de la LH et les 121 premiers acides aminés sur les 145 de la sous-unité β de l'hCG. Ce sont les 34 acides aminés supplémentaires du côté C-terminal de la β-hCG qui lui confèrent sa signature biologique. L'hCG possède 6 sites de glycosylation sur sa chaine β alors que la LH n'en a qu'un.

LH et hCG ont un récepteur commun LH/CG-R qui fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Il est situé sur la membrane des cellules cibles et possède sept domaines transmembranaires. Il est en particulier présent sur l'ovaire au niveau des cellules de la thèque interne et de la granulosa des follicules antraux, sur l'utérus dans le myomètre et l'endomètre mais également sur le placenta [29]. Il possède une affinité 10 fois supérieure pour l'hCG que pour la LH [21].

1.5 En cas de grossesse

1.5.1 Sécrétion

L'hCG est sécrétée initialement par les cellules du syncytiotrophoblaste et du cytotrophoblaste avec un taux prédominant de la sous-unité β en début de grossesse. Ainsi la détection d'hCG plasmatique ne témoigne pas de la vitalité de l'embryon mais de la présence de cellules trophoblastiques. Cela explique les taux d'hCG plasmatiques élevés en cas de grossesse arrêtée avec un embryon sans activité cardiaque, d'œuf clair (sac gestationnel sans embryon), de grossesse môlaire (dégénérescence des villosités trophoblastiques avec hyperplasie cellulaire trophoblastique). Dans la situation particulière des maladies trophoblastiques, la proportion de la sous-unité β libre par rapport à l'hCG totale est entre 1 et 5% et devient supérieure à 5% en cas de choriocarcinome. Au cours d'une grossesse normale, elle est située entre 0,05 et 1% [30].

Cette hormone est détectable dans le sang maternel dès 48h après l'implantation de l'œuf dans l'endomètre qui a lieu environ une semaine après la fécondation [23]. Elle est dosable tout au long de la grossesse. Sa sécrétion augmente de façon exponentielle entre la 4ème à la 8ème semaine d'aménorrhée. Elle est maximale entre 8 et 10 SA puis chute rapidement jusqu'à 18 SA (Figure 4 et Figure 5) [24]. Elle atteint un plateau puis se négative dans les 5 jours qui suivent l'accouchement [31]. On observe de grandes variations interindividuelles mais une sécrétion pulsatile n'a pas été mise en évidence [32]. La production d'hCG est régulée par différentes molécules dont la GnRH, les œstrogènes et la progestérone, les cytokines, la leptine, l'inhibine et d'autres facteurs de croissance.

L'hCG traverse la barrière hémato-placentaire ce qui la rend détectable dans le sang fœtal (1 à 3 % des taux maternels) et dans le liquide amniotique (20 à 25 % des taux maternels). Les taux sont plus élevés en cas de grossesse multiple.

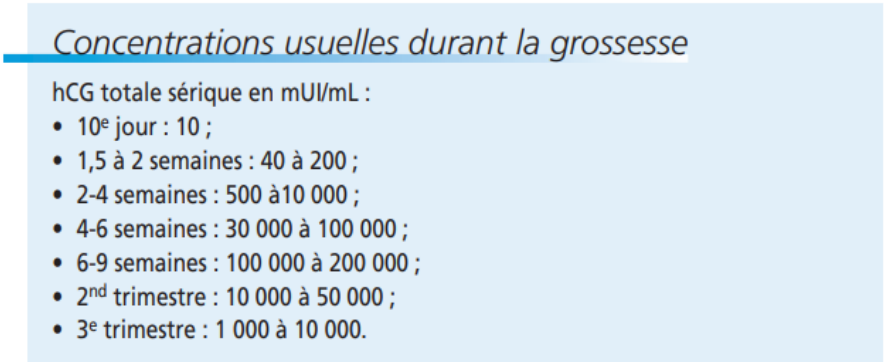


Figure 4. Concentrations usuelles de l'hCG totale sérique pendant la grossesse, en semaines de grossesse (d'après [30])

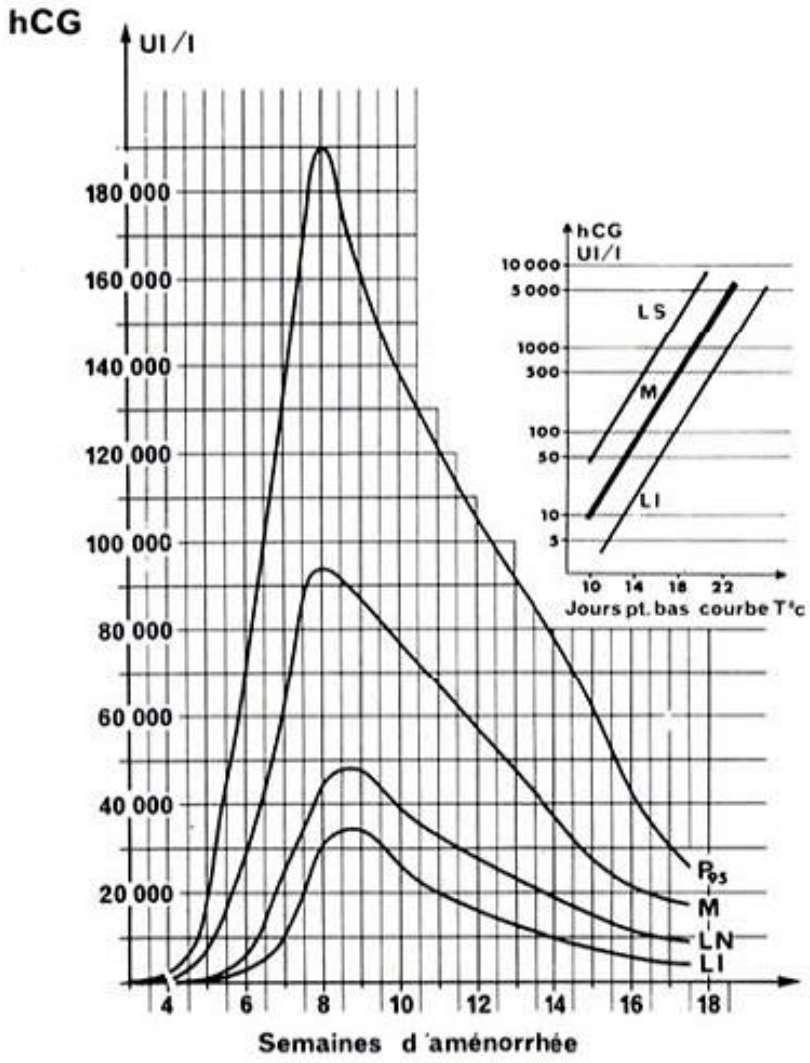


Figure 5. Evolution du taux d'hCG plasmatique au cours de la grossesse (d'après [31])

1.5.2 Fonctions

1.5.2.1 Maturation folliculaire

L'hCG par ses similarités avec la LH peut permettre la maturation folliculaire et le déclenchement de l'ovulation puis la formation du corps jaune. Elle est utilisée en pratique courante en AMP par injection sous-cutanée d'hCG recombinante qui induit l'ovulation 36-40 h après pour le traitement de l'anovulation ou de la dysovulation, ainsi que dans les protocoles d'hyperstimulation contrôlée en vue du prélèvement d'ovocytes matures.

1.5.2.2 Maintien du corps jaune

En cas de fécondation, l'hCG trophoblastique agit comme un superagoniste de la LH en induisant la poursuite de l'activité du corps jaune qui devient gravidique et produit de la progestérone et des œstrogènes (œstriol (E3), œstradiol (E2) et œstrone (E1)) nécessaires à l'évolution de la

grossesse au cours des six premières semaines. Le placenta prend progressivement le relai et acquiert son indépendance vis-à-vis de l'organisme maternel à cette date, grâce l'unité fœto-placentaire qui assure désormais la stéroïdogenèse. Ainsi, une ovariectomie après 6 semaines de grossesse n'entrave plus son déroulement [25]. Elle a également un effet antigonadotrope puisqu'elle inhibe la sécrétion des gonadotrophines.

1.5.2.3 Stéroïdogenèse et différenciation sexuelle

L'hCG est dite stéroïdogène puisqu'elle favorise la sécrétion de progestérone du corps jaune mais aussi parce qu'elle stimule la sécrétion des stéroïdes des gonades fœtales et joue ainsi un rôle dans la différenciation sexuelle du fœtus. La régulation de la synthèse et de la sécrétion d'hCG est assurée par une GnRH trophoblastique.

1.5.2.4 Rôle sur l'endomètre

L'hCG embryonnaire est un médiateur indispensable à la réussite du processus d'implantation qui ne peut avoir lieu que lors de la « fenêtre implantatoire » qui survient dans les 6 jours après le pic de LH pour une durée de 4 jours ± 1 jour [33].

L'hCG intacte a une action angiogénique par le LH/CG-R en jouant sur la régulation de l'expression de l'EG-VEGF (*endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor*) et de ses récepteurs. L'hCG-H a également un potentiel angiogénique indépendant du récepteur LH/hCG-R.

Un effet relaxant sur le myomètre et les vaisseaux utérins est suspecté ce qui contribuerait au maintien de la grossesse. Toutes les facettes du rôle de l'hCG sur l'endomètre, en particulier sur la réceptivité, ne sont pas connues à ce jour et font l'objet de recherches in vitro et in vivo.

1.5.2.5 Actions immunologiques

Les propriétés immunomodulatrices de l'hCG sont variées et importantes pour la tolérance maternelle de l'embryon, mécanisme indispensable à l'implantation et au développement embryonnaire. Ce rôle passe par une interaction avec les cellules immunitaires présentes dans la cavité utérine (lymphocytes T, lymphocytes NK, cellules dendritiques, et macrophages), en modifiant le profil cytokinique de l'endomètre.

1.5.2.6 Thyroïde

L'hCG a un effet « TSH like » qui, dans certains cas, peut entrainer une stimulation de la thyroïde, un rétrocontrôle négatif avec un abaissement voire un effondrement de la TSH, dénommé

hyperthyroïdie gestationnelle transitoire. Ce phénomène concerne 2,5% des femmes au premier trimestre de la grossesse et est le plus souvent pauci voir asymptomatique [34].

1.6 En dehors de la grossesse

1.6.1 hCG hypophysaire

Il existe une synthèse hypophysaire d'hCG en faibles quantités par les cellules gonadotropes chez tous les individus normaux, en dehors de toute grossesse et chez la femme en particulier au moment du pic de LH au cours du cycle menstruel ou à la ménopause. Il s'agit de l'hCG dans sa forme sulfatée.

1.6.2 Marqueur tumoral

L'hCG est également un marqueur tumoral qui peut être exprimé par différentes tumeurs [35] :

- Lors de maladies trophoblastiques gestationnelles, spectre de pathologies incluant la mole hydatiforme partielle ou complète, le choriocarcinome, la tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire
- Lors de tumeurs des cellules germinales ovariennes comme les dysgerminomes, tératomes immatures.
- Chez l'homme, dans certains cancers du testicule (100% des choriocarcinomes, certains carcinomes embryonnaires et 10 à 20% des séminomes en présence de cellules syncytiotrophoblastiques) [36]. Dans ces cas, la valeur de l'hCG totale est la référence pour l'utilisation des classifications pronostiques et la sous-unité β-hCG seule ne doit pas être utilisée.
- Dans de rares cas, par des tumeurs non trophoblastiques (du sein, de la vessie, du rein, du poumon ou gastro-intestinales …). Cette synthèse serait un signe de maladie agressive associée à un mauvais pronostic.

1.7 Dosage

1.7.1 Historique

Depuis le premier test de grossesse considéré fiable avec un taux d'erreur inférieur à 2% mis au point par d'Aschheim et Zondek à la fin des années 1920, les méthodes de dosage de l'hCG ont considérablement évolué.

Cette technique a été remplacée vers 1960, par un test immunologique utilisant la réaction antigène-anticorps : l'ajout d'anticorps anti-hCG à de l'urine ou du sang produit une précipitation en présence d'hCG.

En 1967, un test radio-immunologique a été développé : il s'agit alors du premier test quantitatif. Un anticorps anti-hCG radiomarqué à l'iode en quantité connue réagit avec l'hCG plasmatique ou urinaire présente en concentration inconnue. La mesure de la radioactivité résiduelle est inversement proportionnelle au taux d'hCG. Cependant la première version de ce test était limitée par la reconnaissance double de l'hCG et de la LH. Le premier test détectant uniquement la sous-unité β par le même procédé radio-immunologique a été créé quelques années plus tard.

En 1984, un test immunométrique est inventé. Il fonctionne selon le principe suivant : un anticorps visant un premier site de l'hCG est immobilisé sur un support, puis l'urine ou le sang est ajouté et l'anticorps capte l'hCG présent dans la solution. Un nouvel anticorps spécifique d'un épitope différent de l'hCG est identifié avec un traceur, radioactif par exemple, puis introduit dans le tube. Il se fixe au complexe antigène-premier anticorps pour former un « sandwich ». Le complexe anticorps détecteur-hCG-anticorps traceur peut être quantifié grâce à la présence du traceur. Les années suivantes ont vu apparaitre l'automatisation de cette technique et le développement de nouveaux traceurs. La chimiluminescence est découverte, utilisant un traceur émettant de la lumière et une faible quantité de chaleur en cas de réaction chimique. En 1995, l'automatisation de ce principe est établie [22,37].

1.7.2 Méthodes actuelles de dosage

1.7.2.1 Dosage urinaire

De nos jours, le dosage qualitatif urinaire, qui correspond au test de grossesse disponible en grandes surfaces, utilise une réaction d'immunochromatographie : l'hCG urinaire se fixe à des anticorps mobiles colorés en bleu qui migrent par capillarité et le complexe hCG-anticorps marqué est ensuite reconnu par un second anticorps présent à l'emplacement de la 2ème barre (Figure 6). Tous les tests ne sont pas équivalents en termes de sensibilité. Le seuil de sensibilité est le plus souvent entre 20 et 25 UI/L, mais les plus sensibles détectent à partir de 10 UI/L, soit 5 jours avant la date présumée des règles d'après le laboratoire. La sensibilité des tests urinaires les plus performants est supérieure à 99%.

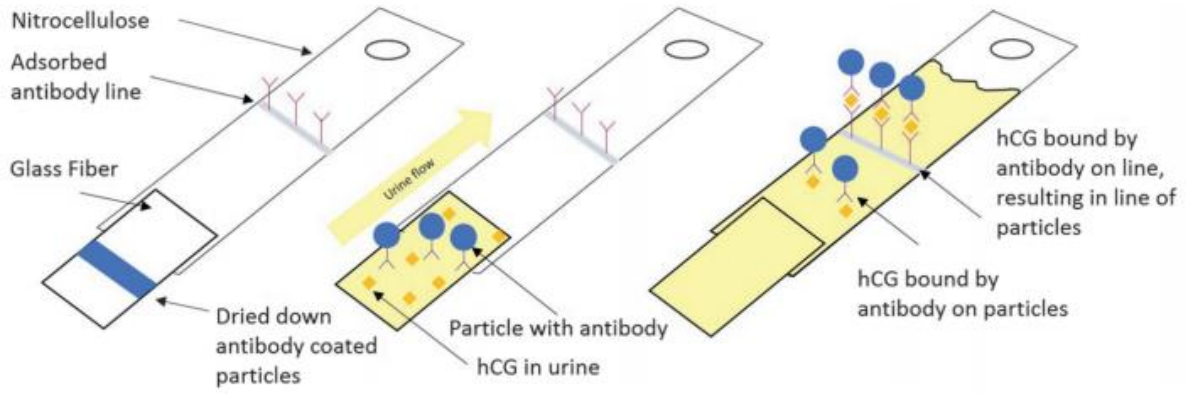


Figure 6. Principe de fonctionnement d'un test urinaire de grossesse (d'après [38])

Il existe des tests semi-quantitatifs utilisant différents seuils de sensibilité pour estimer la datation de la grossesse durant les premières semaines. Les tests digitaux utilisent le même principe d'immunochromatographie couplé à une LED dont la lumière est réfléchie puis captée par un lecteur optique en cas de présence de la deuxième barre. Le signal capté est traduit par un message simple « enceinte » ou « pas enceinte » sur un petit écran, limitant les difficultés ou erreurs d'interprétation.

Il est également possible de doser quantitativement la sous-unité β dans les urines.

1.7.2.2 Dosage plasmatique

La plupart des laboratoires détectent l'hCG selon ce principe d'immunodosage par chimiluminescence. La reconnaissance des isoformes est variable selon le contexte clinique et les anticorps utilisés (Figure 7).

Les dosages disponibles en France sont [38] :

- Le dosage « hCG totale » pour les dosages reconnaissant à la fois l'hCG intacte et la sous-unité β libre : ce dosage est le plus fréquemment disponible dans les laboratoires de biologie médicale ;
- Le dosage « hCG » pour les dosages spécifiques de l'hCG entière, mais ne reconnaissant pas la sous-unité β libre éventuellement présente dans le sérum ;
- Le dosage « sous-unité β libre de l'hCG » ou « chaîne β libre » ou « hCG β » pour les dosages spécifiques des sous-unités β libres, mais ne reconnaissant pas la sous-unité β associée à la sous-unité α formant l'hCG dimérique.

Situation clinique	Dosage				
	Sérum			Urine	
	hCG	hCGβ libre	hCGα libre	hCG	hCGβcf
Grossesse					
normale	+			++	
ectopique	++			(+)	
Anomalies chromosomiques					
trisomie 21	+	++			(+)
trisomie 18		+	(+)		
Tumeurs trophoblastiques					
mole, choriocarcinome	++	++			
Cancers du testicule					
non-séminomateux	++	+			
séminome	+	++			(+)
Cancers d'origine non-trophoblastique (essentiellement vessie et pancréas)		++			+
Tumeur hypophysaire		(+)	+		
Valeurs usuelles chez les sujets normaux	≤ 1 ng/mL ≤ 10 mUI/ml	≤ 0.1 ng/mL	≤ 3ng/mL		

Figure 7. Utilisation clinique des dosages d'hCG et de ses forme moléculaires (d'après [29]).

Le seuil de positivité de l'hCG en routine est le plus souvent fixée à 5 UI/L. Il peut cependant varier en fonction des trousses. Il est nécessaire de se rapporter au compte-rendu du laboratoire.

Une variation de 8,1 % a été observé entre différents kits au décours d'une étude prospective de 106 patientes [39]. Cette différence peut être expliquée par la reconnaissance variable des différents isoformes selon les kits [40]. Il est recommandé de réaliser la cinétique d'hCG toutes les 48h dans le même laboratoire, avec le même kit de dosage, pour éviter les variations induites par l'utilisation de différents kits [41].

1.7.3 Résultats erronés

1.7.3.1 Faux positifs

L'injection d'hCG recombinante (r-hCG) produite par la technique de l'ADN recombinant, par exemple OVITRELLE® (*Choriogonadotrophine alfa*, Merck Serono, France) au cours d'un protocole d'AMP afin de déclencher l'ovulation et la lutéinisation, peut entrainer un test positif s'il est réalisé trop précocement. Les méthodes de dosage ne font pas la différence entre l'hCG

endogène et la molécule de synthèse. D'après le VIDAL, la demi-vie après administration sous cutanée est de 30 heures et le test de grossesse urinaire ou sanguin peut être faussé si pratiqué dans les 10 jours qui suivent l'injection [42].

La présence de sang ou de protéines ainsi que certains médicaments comme des anticonvulsivants, antiparkinsoniens, hypnotiques ou psychotropes peuvent donner des résultats faussement positifs du test urinaire [43].

La survenue récente d'un accouchement, d'une fausse couche, d'une interruption de grossesse, d'une grossesse extra utérine entraine la présence d'un taux résiduel d'hCG qui reste détectable pendant une durée variable.

Une maladie trophoblastique gestationnelle comme une môle hydatiforme ou un choriocarcinome entrainent une élévation du taux de hCG, souvent bien supérieure aux valeurs attendues lors d'une grossesse normale.

Une sécrétion de β-hCG a été décrite dans le cas de patients atteints de cancers non-trophoblastiques (1.6.2).

Chez les femmes en péri-ménopause ou postménopause, l'élévation de la FSH en réponse à la levée du rétrocontrôle négatif de l'œstrogène et de la progestérone provoquée par la diminution du stock de follicules sur les ovaires peut être accompagnée d'une faible sécrétion d'hCG par l'hypophyse [44,45].

La dégradation et l'élimination de l'hCG étant principalement rénales, une insuffisance rénale chronique terminale peut diminuer la clairance entrainer une élévation de la concentration sérique d'hCG [46,47].

1.7.3.2 Faux négatifs

Concernant la détection urinaire, un test peut être faussement négatif en cas de réalisation trop précoce ou de dilution des urines par hyperhydratation ou liée à des diurétiques.

Le dosage plasmatique quantitatif réalisé trop précocement peut également revenir négatif alors qu'une fécondation vient de se produire.

La prométhazine, un antihistaminique H1 peut également interférer avec les méthodes immunologiques de détection de l'hCG urinaire ou plasmatique et entrainer un faux positif ou un faux négatif [48].

1.7.4 Unités

Les unités utilisées en routine pour le dosage de l'hCG plasmatique sont : UI/L (unité internationale par litre) ou mUI/mL. La sous-unité β est exprimée en ng/ml. Dans certains cas le dosage est exprimé en multiple de la médiane (MoM).

2 Le suivi des grossesses débutantes

2.1 Datation de la grossesse

2.1.1 Grossesses spontanées

Lors d'une grossesse spontanée, la date de début de grossesse (DDG) reste une donnée inconnue puisque la fécondation peut être décalée de quelques jours par rapport à la date du rapport dit « fécondant ». Les recommandations précisent qu'il faut prendre comme référence une mesure de bonne qualité de la longueur cranio-caudale (LCC) réalisée entre 11 et 14 SA. En attendant que cette donnée soit disponible, la datation de la grossesse est souvent estimée à partir de la date des dernières règles (DDR). Cela nécessite une connaissance de cette date par la patiente et des cycles réguliers de 28 jours avec une ovulation au 14ème jour. En cas de doute ou de DDR non fiable, une échographie précoce peut être réalisée en rapportant la taille de l'embryon sur des courbes de référence et ainsi d'obtenir une première estimation de la DDG qui est ensuite réévaluée à l'échographie du premier trimestre [49].

2.1.2 Grossesses obtenues par AMP

Dans le cadre des grossesses obtenues suite au transfert d'embryon après FIV ou ICSI, la DDG est la date de la ponction folliculaire qui correspond à la date de mise en fécondation des ovocytes. En cas de transfert d'embryon congelé, il faut soustraire l'âge de l'embryon en jours de la date de transfert pour obtenir la DDG. La DDG n'est pas corrigée lors de l'échographie du premier trimestre [49].

2.2 Echographie

Des recommandations françaises concernant les critères diagnostiques d'arrêt de grossesse au premier trimestre et la stratégie de prise en charge des patientes présentant une menace de fausse couche ou une grossesse arrêtée (hors évacuation utérine) ont été publiées en 2014 [41]. Elles exposent la place des différents examens complémentaires dans la démarche diagnostique, en vue d'affirmer l'arrêt d'une grossesse au premier trimestre. Lors d'une grossesse

débutante, la première structure identifiable à l'échographie endovaginale est le sac gestationnel, correspondant à une image anéchogène ronde entourée par un anneau hyperéchogène de localisation fundique dans un endomètre décidualisé (Figure 8). Il apparait entre le 28ème et le 31ème jour d'aménorrhée. Il est toujours visible à J32. La vésicule vitelline est le deuxième signe visible d'une grossesse intra-utérine (GIU). Il s'agit d'un anneau échogène excentré dans le sac gestationnel, visible à partir de J35. Le troisième signe visible est l'embryon, initialement sous la forme d'une structure linéaire échogène à la périphérie de la vésicule vitelline. Il mesure 1 à 2 mm à J35 (5 SA). Les courbes de croissance de la longueur cranio-caudale (LCC) actuellement recommandées sont celles établies par Hadlock [50]. L'activité cardiaque peut être visualisée à partir de J35 et l'est toujours à J46 (pour une LCC > 6 mm) sous la forme d'un clignotement au niveau de l'embryon.

En cas de grossesse normale de datation précise, la localisation intra-utérine de la grossesse peut être confirmée à partir de 5SA et le caractère évolutif doit l'être à 6 SA + 4j (J46).

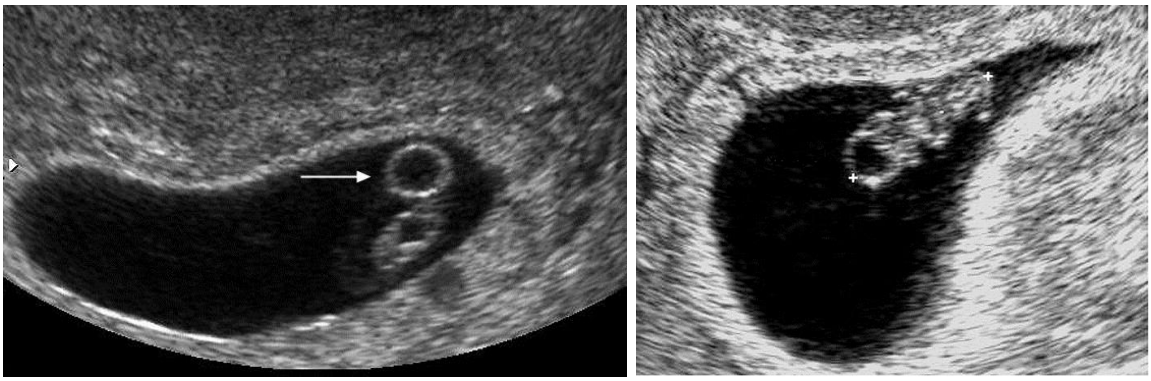


Figure 8. Echographies de grossesses débutantes [51]
A gauche, Grossesse de 6 SA + 2 jours. Embryon et vésicule ombilicale (flèche).
A droite, Grossesse de 7 SA + 6 jours.

2.3 Dosage de l'hCG sérique

L'augmentation rapide et prévisible, dans une certaine mesure, de la concentration plasmatique de l'hCG dans les jours qui suivent la fécondation puis son apparition dans les urines 9-10 jours après la date estimée de conception, fait de cette hormone un biomarqueur de choix pour le suivi des grossesses débutantes avant que les performances de l'échographie ne deviennent supérieures.

2.3.1 Recommandations

Les recommandations précédentes s'intéressent également à la place du dosage de l'hCG dans la réflexion diagnostique.

Une grossesse de localisation indéterminée (GLI) est définie par un test de grossesse urinaire ou sanguin positif sans visualisation d'une grossesse à l'échographie. La démarche diagnostique vise à orienter vers l'un des trois diagnostics suivants : la grossesse intra-utérine évolutive, la grossesse intra-utérine arrêtée ou la grossesse extra-utérine (GEU).

En cas de GLI, un dosage sérique quantitatif de l'hCG supérieur à 3510 UI/L permet d'exclure une GIU évolutive : il peut s'agit d'une GEU ou d'une fausse couche récente.

Une grossesse intra-utérine évolutive peut être écartée formellement lorsque la concentration initiale est inférieure à 2000 UI/L et que l'augmentation est inférieure ou égale à 15% 48 heures plus tard (NP2). Entre 2000 et 3510 UI/L « *les données publiées sur la cinétique des beta-hCG sont contradictoires et elles ne permettent pas de donner un seuil d'augmentation des beta-hCG au-dessous duquel une grossesse intra-utérine évolutive pourrait être écartée* » [41].

En cas de GLI, une grossesse extra-utérine ne peut être exclue devant une cinétique de l'hCG croissante ou décroissante. Il est exposé qu'un seul dosage de l'hCG ne permet pas de conclure sur l'évolutivité ou la localisation d'une grossesse spontanée (NP2).

Dans le cas des GIU d'évolutivité incertaine, le dosage répété n'est pas recommandé. La surveillance est réalisée par échographie (Figure 9).

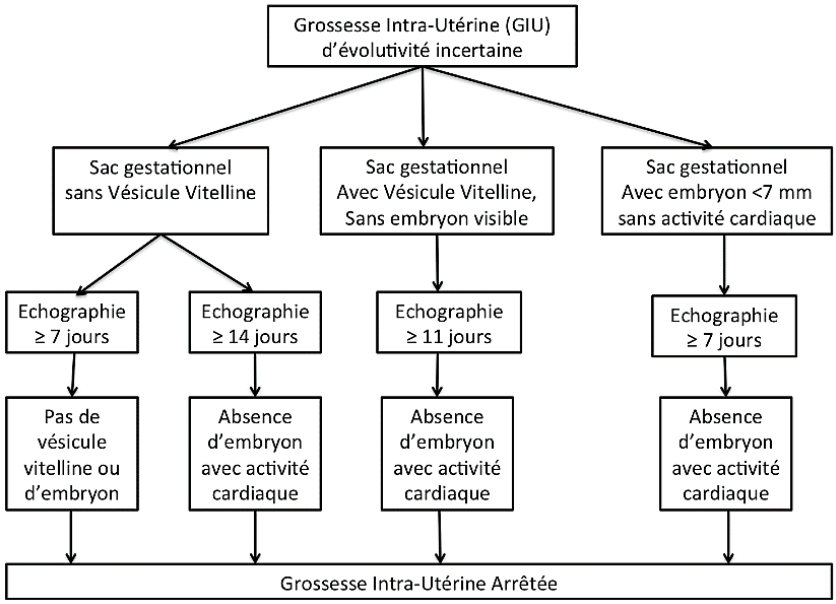


Figure 9. Délais nécessaires pour affirmer une grossesse arrêtée en cas de grossesse d'évolutivité incertaine à l'échographie endovaginale, issus des recommandations françaises [41]

2.3.2 Dosages répétés

Le dosage de l'hCG répété toutes les 48 heures a été étudié dans le cadre des GLI. Les deux données analysées sont le temps nécessaire pour le doublement du taux d'hCG et le pourcentage d'augmentation à 48 heures, avant l'apparition d'une grossesse à l'échographie. Cela correspond aux valeurs d'hCG peu élevées des premières semaines de grossesse. Un des enjeux majeurs sur le plan clinique est de ne pas manquer une grossesse extra-utérine qui pourrait se rompre et entrainer un hémopéritoine, nécessitant une prise en charge chirurgicale en urgence.

En moyenne, l'hCG double tous les 2,0 ± 1,0 jours à 3-4 SA puis tous les 3,5 ±1.5 jours à 9-10 SA [24].

Une étude prospective a été réalisée chez 287 patientes enceintes spontanément ayant consulté pour douleurs ou métrorragies, sans que l'échographie initiale ne soit informative mais dont la grossesse a été confirmée évolutive par la suite [52]. Elles avaient consulté en moyenne à 5 SA + 3J avec un taux d'hCG initial inférieur à 5000 UI/L. 99% des patientes avaient une augmentation d'au moins 53% du taux d'hCG en 2 jours. 50% des patientes avaient une augmentation supérieure ou égale à 124 %. La cinétique la plus rapide observée chez 1% des patientes était de plus de 228%, soit un taux d'hCG multiplié par 3,28 en 48 heures.

Une étude rétrospective de 1249 patientes symptomatiques se présentant avec une GLI a été menée par une partie des auteurs de l'étude citée ci-dessus. Les trois issues possibles étaient une grossesse évolutive, une fausse couche ou une grossesse ectopique. Les résultats mis en évidence ont été qualifiés de « *plus conservateurs* » par les auteurs : un taux d'hCG augmentant de moins de 35% à 48h d'intervalle est associé à un risque inférieur à 0,1% d'avoir une grossesse évolutive [53].

Les auteurs ont ensuite voulu évaluer ce seuil dans une étude prospective [54]. Ils ont inclus 1005 patientes symptomatiques avec une GLI à l'entrée. Chez 20 patientes portant une GIU qui s'est avérée évolutive, ils ont observé une augmentation du taux d'hCG à 48h de moins de 35 %. L'ajout d'un troisième dosage n'apportait qu'un changement modeste dans les performances du modèle. Il permettait de redresser le diagnostic de 6 GIU mais de classer de manière erronée 9 GEU et 2 FCS en grossesses évolutives. La cinétique observée ne doit pas être interprétée seule, mais confrontée à la clinique et à l'échographie, qui peut être répétée si besoin.

2.3.3 Analyse mathématique de la cinétique de l'hCG

Différentes équipes se sont intéressées à la cinétique de l'hCG de manière approfondie pour tenter d'améliorer la prédiction précoce des issues de grossesse. Elles ont cherché à établir l'équation de la courbe qui se rapproche le plus de la cinétique de l'hCG en début de grossesse. La datation précise de l'implantation des grossesses obtenues par FIV permet d'obtenir un contexte favorable pour des analyses plus poussées.

Des hypothèses variées ont été étudiées en utilisant des équations de régression plus ou moins complexes à partir de dosages sériés : une augmentation linéaire d'une transformation logarithmique de l'hCG, une équation du second degré, une exponentielle, la création d'un nomogramme [8,9,55]. La méthode la plus fréquemment utilisée est celle d'une transformation logarithmique afin de prendre en compte l'augmentation rapide de la concentration de l'hCG.

Même dans le cas de grossesses évolutives, certains facteurs peuvent modifier la sécrétion d'hCG, comme un transfert de plusieurs embryons, la présence d'une grossesses multiples [56,57]. La présence de facteurs influençant la cinétique et la complexité des formules rendent ces résultats difficiles à appliquer en pratique courante.

2.4 Autres marqueurs étudiés

D'autres marqueurs ont été étudiés dans l'optique de prédire l'obtention d'une grossesse évolutive ou d'une naissance vivante. La progestérone et l'œstradiol ont été étudiés conjointement à l'hCG afin de déterminer un score visant à prédire l'issue de la grossesse, mais il a aussi été démontré que l'hCG est plus performant que ces dosages utilisés seuls ou combinés [10,11]. L'hCG hyperglycosylée a été retrouvée dans une étude plus sensible que l'hCG [58]. Certains auteurs se sont également intéressés à l'inhibine A ou la PAPP-A, dont la supériorité seule ou en association à l'hCG n'a pas été mise en évidence [59,60]. On peut également citer le CA 125, la Kiss peptine et la prolactine qui ont intéressé certains auteurs.

3 Issues de grossesse

3.1 Après FIV ou ICSI, les chiffres de l'Agence de Biomédecine [2]

En 2019 en France, les 157 593 tentatives d'AMP recensées ont permis la naissance de 27 063 enfants soit 3,6% des enfants nés cette année-là (Figure 10). Ces chiffres incluent les 62 518 ponctions d'ovocytes pour 51 000 couples en vue d'une fécondation in vitro (FIV) avec ou sans recours à l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) qui concerne 67% des tentatives.

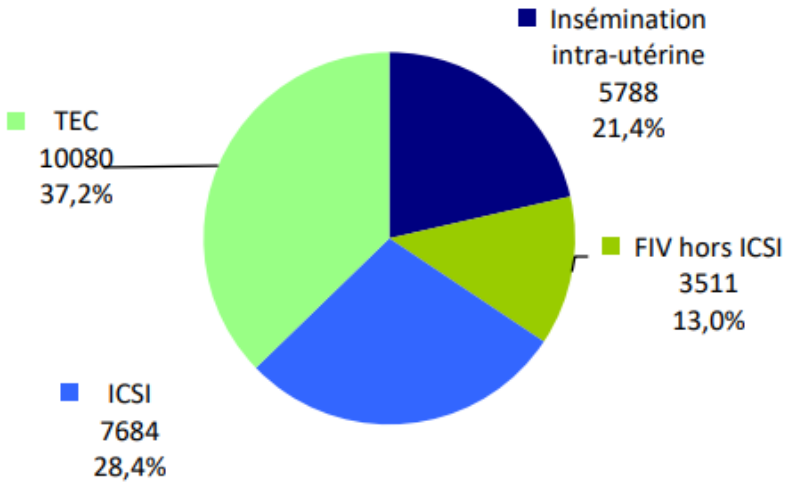


Figure 10. Part des enfants nés après AMP en 2019 selon les techniques d'AMP quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons (N=27 063) [2]

**TEC = transfert d'embryon congelé*

Dans le cadre des FIV hors ICSI en intraconjugal, pour chaque transfert d'un ou plusieurs embryons on observe 28,7 % de grossesses visualisées à l'échographie. Elles aboutissent à 10,5 % de fausses couches spontanées précoces et grossesses extra-utérines, 1,7% de fausses couches tardives, 1,5 % d'interruptions médicales de grossesse avant 22 SA et 85,8% d'accouchement (données manquantes : 0,1%). Le transfert d'un seul embryon représente 63,4% des transferts immédiats d'embryon après FIV. Le taux d'accouchement par transfert est de 25,3%.

Concernant les ICSI intraconjugales, 59,7% des transferts sont mono-embryonnaires. Le taux de grossesse échographique par transfert est de 29,7%. Les grossesses échographiques aboutissent à 10,7% de fausses couches spontanées précoces et grossesses extra-utérines, 0,9% de fausses couches tardives, 1,0 % d'interruptions médicales de grossesse avant 22 SA et 86% d'accouchement (données manquantes : 0,2%). Le taux d'accouchement par transfert est de 25,6%.

3.2 Complications

3.2.1 Complications précoces

3.2.1.1 Fausses couches et grossesses biochimiques

Une étude prospective a été menée dans les années 1980, incluant dans son protocole un dosage quotidien du taux d'hCG urinaire de 221 femmes ayant un désir de grossesse. Les auteurs ont mis en évidence qu'un tiers des grossesses détectées par test urinaire n'aboutissaient pas une naissance vivante. Deux tiers de ces pertes de grossesses survenaient avant l'apparition de signes cliniques de grossesse [61].

La revue médicale britannique « *The Lancet* » a publié en 2021 une revue de la littérature de grande ampleur qui estime à 15,3% le risque de perte d'une grossesse avant le seuil de viabilité, soit 23 millions de cas dans le monde chaque année. Les conséquences sont physiques mais aussi psychologiques avec une majoration du risque d'anxiété, de dépression, de syndrome de stress post-traumatique et de suicide [62] .

La comparaison de l'incidence des pertes précoces de grossesses obtenues spontanément ou par AMP est rendue difficile par une documentation plus précise des fausses couches après AMP, en raison de la surveillance accrue de ces patientes. Par ailleurs, ces femmes sont souvent considérées plus à risque de survenue d'une issue défavorable, car plus âgées et présentant un antécédent de fausse couche [63,64]. Il a été mis en évidence une augmentation du risque de fausse couche précoce et tardive après AMP significative, après ajustement sur l'âge et la présence d'un antécédent de FCS de 20-34%, en comparaison à deux cohortes prospectives de patientes tombées enceintes spontanément [65].

3.2.1.2 Grossesses extra-utérines

Les grossesses extra-utérines représentent 1 à 2% des grossesses. L'association entre GEU et FIV est complexe car la survenue d'une GEU peut être à la fois une cause et une conséquence d'une prise en charge par FIV. Il existe donc un risque augmenté de GEU après traitement pour infertilité qui peut être dû au protocole ou à une condition préexistante. Il est évalué à deux à trois fois celui de la population générale [4,5].

3.2.2 Complications tardives

La survenue d'évènements obstétricaux a été étudiée dans une étude rétrospective sur 6 ans basée sur 14 049 grossesses obtenues spontanément ou issues de l'AMP dans un hôpital francilien entre 2003 et 2008 [66]. Toutes les naissances, y compris les interruptions médicales

de grossesse (IMG), les fausses couches tardives (FCT) et les morts fœtales in utero (MFIU) étaient incluses. Les grossesses issues de l'AMP représentaient 4,5% de la population totale, dont 1,20% après FIV et 0,95% après ICSI.

Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de complications défavorables suite à une AMP concernant les taux d'hypertension artérielle gravidique (2,9%), de pré-éclampsie et éclampsie (2,1%), de HELLP syndrome (0,4%), d'IMG ou de MFIU mais également de décès maternel péri-partum (chiffres non exposés). Un taux de diabète gestationnel moindre était remarqué après ICSI (6,8%) contre 9,9% après FIV et 14,5% après grossesses spontanée. L'accouchement était plus souvent par césarienne (31,2 % versus 18,2 % pour les grossesses spontanées) ou instrumental (22,3 % versus 13,0 %) en cas de voie basse pour les grossesses induites. Le taux de prématurité avant 37 SA était plus élevé pour les grossesses induites multiples (16,9% versus 6,9%) mais ce résultat n'a pas été retrouvé pour les singletons (7,8%) . Le taux de grande prématurité avant 32 SA était plus important pour les FIV (3,7% versus 1,1%). Le poids de naissance était plus faible au cours des grossesses induites (<2500 g : 23,0% versus 9,0% et <1500 g : 4,0% versus 1,0%). Il n'y avait pas de différence concernant le sexe (masculin dans 53,3% des cas) et le score d'Apgar à 5 minutes (9,2 ± 0,3).

Cependant, les auteurs ont critiqué leurs résultats concernant l'absence de différence sur la survenue d'une prééclampsie car ils ne recoupaient pas les conclusions de différentes études étrangères. Ces dernières retrouvaient un taux de prééclampsie significativement supérieur après grossesse issues de l'AMP avec un odds ratio variant entre 1,30 et 3,0 par rapport aux grossesses spontanées [67,68].

4 Vécu des patientes prises en charges en AMP

4.1 Retentissement sur la vie personnelle

La FIV est un processus médical relativement lourd pour le couple qui l'entreprend, à la fois sur le plan physique et psychique.

Sur le versant physique, la douleur fait irruption dans certaines étapes du traitement, en particulier lors des injections de médicaments ou de la ponction folliculaire. L'apparition d'effets secondaires des traitements hormonaux (pesanteur pelvienne, asthénie, nausées, prise de poids) peut entrainer une perturbation de la qualité de vie. Ces manifestations physiques restent plus facilement acceptées par les femmes que l'impact émotionnel et psychologique du parcours.

La première étape de la prise en charge est la découverte de l'infertilité. Elle est souvent vécue comme un événement traumatisant où les sentiments se bousculent, entre déception et culpabilité, colère et injustice. L'illusion de la maitrise de la conception se transforme en infertilité subie. Apparait ensuite l'impatience de la stimulation dont l'échéance approche, d'autant plus que l'âge de la femme est avancé. La mise en place des traitements nécessite une réorganisation du quotidien pour y ajouter la contrainte des injections, du monitorage échographique et biologique nécessitant des consultations répétées. Les femmes interrogées évoquent facilement la solitude ressentie malgré leur vie conjugale. Les périodes d'attente de résultats (nombre d'embryon, grossesse débutante) chargées des espoirs des couples sont le terrain d'une alternance de sentiments positifs et négatifs, pouvant être décrit comme des « montagnes russes émotionnelles » dans ce « parcours du combattant » [69].

La vie intime des couples se voit perturbée par la médicalisation du corps et des rapports sexuels qui atteint l'identité sexuelle féminine ou masculine. La sexualité n'est plus une fin en soi mais un moyen de procréation. La spontanéité laisse la place à un programme d'optimisation des chances de grossesse quand l'espoir d'une conception naturelle est encore présent. Le retour d'une harmonie sexuelle semble possible, lorsque le couple parvient à s'affranchir du stress engendré [70].

Le risque de dépression est présent, sans facteur protecteur lié à un certain « optimisme » initial, avec un risque de chronicisation. Il est plus faible chez les couples ayant déjà des enfants biologiques ou adoptifs [70]. La charge psychologique et émotionnelle générée par le parcours d'AMP est incriminée dans l'abandon du projet par le couple dans 26 à 49% des cas [71,72].

Les recherches explorant l'impact du stress et de l'anxiété sur l'issue de la FIV exposent des résultats contradictoires. Selon une étude prospective, le stress initial perçu par la patiente et le stress physiologique, traduit par le taux de cortisol, ne sont pas associés à l'issue du cycle de FIV (qualité ovocytaire et embryonnaire, obtention d'une grossesse clinique) [73]. Paradoxalement une méta analyse danoise de 39 études suggère qu'une prise en charge psychosociale de couples pourrait permettre une réduction du stress perçu mais également améliorer le taux de réussite des tentatives [74].

4.2 L'attente

Interrogées trois ans après un parcours d'AMP, les patientes ont qualifié les temps d'attente comme les étapes les plus stressantes du protocole [3]. L'attente du résultat du test de grossesse statuant sur la réussite du transfert représente la période la plus susceptible d'induire un niveau

de stress psychologique élevé devant la ponction d'ovocytes et la première échographie avant l'initiation de la stimulation [75]. Ce résultat ne diffère pas selon l'issue de la grossesse.

Lors de ces deux semaines d'attente, le couple n'a pas de contact avec l'équipe médicale. Les émotions oscillent entre la crainte de l'arrivée des règles et la recherche des symptômes de grossesse.

Un résultat négatif symbolise une fin temporaire mais brutale de l'espoir de maternité. Les termes utilisés par les femmes interrogées sont évocateurs de sentiments dépressifs. Un sentiment de culpabilité peut être présent, associé à une remise en question de ce qui a été ou n'a pas été fait. La détermination de ces femmes est forte, avec l'apparition chez de nombreuses patientes d'une pensée positive et de l'espoir portés par la tentative suivante.

Un résultat positif est d'abord synonyme de joie et de bonheur pour ces couples. Une ambivalence est souvent décrite, marquée par la peur d'une issue défavorable. La crainte d'un arrêt de la grossesse peut perdurer même après l'échographie de contrôle et l'échographie du premier trimestre. L'anxiété ressentie lors d'une grossesse obtenue par AMP est plus intense que lors d'une grossesse spontanée [69,70].

La découverte de ce test positif précède une deuxième période d'attente de plusieurs semaines avant la première échographie visant à contrôler la localisation et l'évolutivité de la grossesse. La recherche d'indices traduisant le bon développement de la grossesse débutante réside en particulier dans l'interprétation des symptômes ressentis et dans l'analyse des résultats chiffrés du dosage de l'hormone de grossesse.

L'interprétation de ces résultats est indissociable du contexte de datation précise de la grossesse obtenue par AMP. Les recommandations françaises ont établi leurs valeurs et seuils de référence grâce à des études menées chez des femmes enceintes spontanément et dont le début de grossesse était marqué par des symptômes anormaux ayant motivé une consultation précoce [41]. Il s'agissait de populations et de contexte de conception différents. Les conclusions faites sont difficilement applicables aux patientes ayant grossesse après AMP. Il est ainsi intéressant d'analyser le cas particulier de dosages de l'hCG chez des patientes ayant obtenu leur grossesse après FIV, afin de répondre à leurs interrogations quant à la signification de leurs résultats sur la suite de la grossesse.

Objectifs

L'objectif de cette étude est d'analyser la valeur pronostique de l'hCG dosée 14 et 16 jours après le transfert d'un seul embryon J2 suite à une FIV ou une ICSI, sur l'issue de grossesse.

Pour cela, nous avons divisé cette étude en deux parties.

Dans la première partie, l'objectif principal est de déterminer la valeur seuil optimale de l'hCG dosée à J14, pour la prédiction de la survenue d'une naissance vivante ou non.

L'objectif secondaire est de rechercher l'existence d'une association entre le taux d'hCG à J14 et la survenue de complications obstétricales et périnatales, parmi les patientes dont le transfert a permis une naissance vivante.

Dans la seconde partie de cette étude, l'objectif est de déterminer les valeurs seuils optimales du dosage de l'hCG à J16 et de la cinétique de l'hCG en 48h, pour la prédiction de la survenue d'une naissance vivante ou non. Elle est réalisée à partir d'un sous-groupe de la population de départ, restreint aux patientes ayant réalisé un dosage à J16.

Nous nous sommes ensuite demandé s'il était possible de développer un modèle de prédiction de la survenue d'une naissance vivante ou non, en intégrant les différents résultats obtenus.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Cette étude de cohorte rétrospective monocentrique a été menée au sein du centre d'AMP du CHU de Rouen entre janvier 2015 et juin 2020. Elle concerne les couples ayant bénéficié d'une tentative d'assistance médicale à la procréation par FIV ou ICSI marquée par un grossesse débutante suite au transfert d'un embryon.

2 Population de l'étude

2.1 Critères d'inclusion

Les patientes incluses dans cette étude avaient entre 18 et 42 ans révolus et étaient prises en charge pour infertilité au CHU de Rouen. Elles avaient bénéficié d'une tentative d'assistance médicale à la procréation entre le 1er janvier 2015 et le 1er juillet 2020 par FIV, FIV mixte ou ICSI avec sperme de conjoint ou de donneur suivie d'un transfert d'un embryon deux jours après la ponction d'ovocytes. Un dosage du taux d'hCG plasmatique était réalisé à J14 du transfert. Une valeur supérieure ou égale à 5 UI/L était considérée significative.

2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- l'absence de transfert d'embryon,
- les ovocytes issus d'un don,
- le transfert d'un embryon congelé,
- le transfert de plusieurs embryons,
- le transfert d'un embryon J3 ou d'un blastocyste J5 ou J6,
- un dosage d'hCG négatif (<5 UI/L) à J14
- et l'absence de dosage à J14.

3 Suivi des patientes

3.1 Exploration de l'infertilité

Les couples avaient tous bénéficié initialement de consultations spécialisées pour l'exploration de leur fertilité comprenant le recueil précis et orienté des antécédents personnels et familiaux des deux membres du couple.

Chez la femme, une exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien était effectuée en début de cycle (entre le deuxième et le cinquième jour des règles) afin d'identifier un trouble de l'ovulation et d'évaluer la réserve ovarienne. Il incluait au minimum un dosage du taux d'œstradiol (E2), de FSH, de LH, de TSH et d'AMH ainsi qu'une échographie pelvienne par sus-pubienne et endovaginale afin de réaliser le compte des follicules antraux (CFA). S'y ajoutait une exploration de la cavité utérine et de la perméabilité tubaire par hystérosalpingographie programmée entre le septième et le dixième jour du cycle.

Chez l'homme, un spermogramme était réalisé au Laboratoire de Biologie de la Reproduction du CHU de Rouen. En cas d'anomalie spermatique, un second prélèvement était demandé à trois mois intégrant un spermocytogramme, une spermoculture et un test de migration-survie. Les paramètres spermatiques étaient analysés selon la classification de David modifiée [76].

Pour les deux conjoints, des explorations complémentaires pouvaient être effectuées sur point d'appel soulevé à l'interrogatoire ou suite au retour des examens demandés en première intention.

Tous les dossiers étaient discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire clinico-biologique fin de statuer sur la prise en charge adéquate. La signature des consentements d'assistance médicale à la procréation était obligatoire.

3.2 Protocoles de stimulation

Dans le cadre d'une FIV ou d'une ICSI, la stimulation ovarienne est une hyperstimulation contrôlée ayant pour objectif un recrutement plurifolliculaire, tout en empêchant une ovulation spontanée, afin d'obtenir de nombreux ovocytes matures lors de la ponction folliculaire. Les protocoles et les posologies sont choisis pour les patientes selon la cause de l'infertilité, l'âge, l'IMC, l'exploration ovarienne biologique et échographique et en cas de tentatives antérieures la réponse qui avait été obtenue.

Les protocoles de stimulation utilisés étaient les suivants :

- Protocole antagoniste court MINIDRIL® (*éthinylestradiol 0,03mg/lévonorgestrel 0,15mg*) ou PROVAMES ® (*estradiol*) : l'axe hypothalamo-hypophysaire est freiné sur le cycle précédent par la prise de PROVAMES® (Sanofi Aventis, France) 2mg, 2 fois par jour à J25 du cycle précédant la stimulation ou par MINIDRIL® (Pfizer Holding, France) 1 comprimé par jour.
- Protocole agoniste long : le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire est réalisé par un agoniste de la GnRH : SYNAREL® (*acétate de nafaréline*, Pfizer, France) ou DECAPEPTYL® (*triptoréline embonate*, Ipsen Pharma, France) à 0,1mg ou 3mg, à J1 du cycle ou à J20 du cycle précédent.
- Protocole agoniste ultra long : la mise au repos des ovaires par le DECAPEPTYL® est démarrée 3 mois avant le cycle stimulé.

En début de cycle, une échographie était programmée afin de s'assurer de l'absence de follicules ovariens et d'un endomètre fin pour permettre l'initiation de la stimulation ovarienne par injections quotidiennes de FSH recombinante ou urinaire (BEMFOLA® Gedeon Richter, France ; GONAL F®, Merck Serono, France ; MENOPUR®, Ferring, France ; OVALEAP® Theramex, France ; PERGOVERIS®, Merck Serono, France ; PUREGON®, MSD, France).

Un monitorage de la stimulation était réalisé au centre d'AMP du CHU de Rouen avec un contrôle biologique (LH, estradiol +/- progestérone) et échographique (nombre et taille des follicules, épaisseur et aspect de l'endomètre), tous les deux ou trois jours à partir du sixième jour de stimulation. Il avait pour objectif de surveiller la réponse ovarienne et d'adapter les doses de gonadotrophines si nécessaire. Lorsque le taux d'œstradiol dépassait 400 ng/ml ou que le taux de LH augmentait dans le cadre du protocole antagoniste, une injection quotidienne d'un antagoniste de la GnRH : FYREMADEL ® (*Ganirélix*, Ferring, France), ORGALUTRAN® (*Ganirélix*, MSD, France) ou CETROTIDE® (*Cétrorélix*, Merck Serono, France) était ajoutée afin d'empêcher un pic spontané de LH.

La maturité folliculaire et endométriale était définie par les critères suivants : présence d'au moins trois follicules supérieurs à 15 mm avec un taux d'E2 supérieur à 150-200 UI/L par follicule, endomètre d'épaisseur supérieure ou égale à 7 mm avec un aspect en triple feuillet. Lorsque ces critères étaient atteints, le déclenchement de l'ovulation était réalisé par une injection d'OVITRELLE® (*Choriogonadotrophine alfa*, Merck Serono, France) 250 UI provoquant également la maturation ovocytaire. Au cours d'un protocole antagoniste et devant un risque important d'hyperstimulation ovarienne, ce déclenchement était réalisé par une injection

d'agoniste de la GnRH (2 ampoules de 0,1 mg de DECAPEPTYL®, triptoréline embonate, Ipsen Pharma, France).

3.3 Ponction Folliculaire

La ponction folliculaire visait à récupérer les ovocytes avant l'expulsion du complexe cumulo-ovocytaire. Elle était réalisée entre 34 et 38h après l'induction de l'ovulation, par ponction transvaginale échoguidée. L'anesthésie pouvait être locale (au niveau des culs de sac vaginaux) ou générale, selon le choix de la patiente et du praticien. Le liquide folliculaire ponctionné était transporté au Laboratoire de Biologie de la Reproduction-CECOS du CHU de Rouen dans une enceinte thermostatée à 37°.

3.4 Recueil de Spermatozoïdes

Le recueil de spermatozoïdes était réalisé au Laboratoire de Biologie de la Reproduction-CECOS du CHU de Rouen en cas de technique utilisant les spermatozoïdes frais du conjoint. Dans les autres cas avec gamète du conjoint, il pouvait s'agir de décongélation de paillettes de spermatozoïdes, d'une biopsie testiculaire synchrone ou asynchrone de la ponction.

En cas d'utilisation de gamètes de donneur, la décongélation de paillettes du donneur était effectuée le jour même.

3.5 FIV / ICSI

La FIV, ou l'ICSI, était réalisée au laboratoire le jour de la ponction. En cas de FIV, les spermatozoïdes capacités étaient mis au contact des ovocytes dans un incubateur contenant un milieu « de fécondation ». En cas d'ICSI, la fécondation ovocytaire était assistée par micro-injection sous contrôle microscopique des spermatozoïdes sélectionnés dans le cytoplasme des ovocytes décoronisés puis placés dans l'incubateur. En cas de FIV mixte, les ovocytes étaient répartis afin de réaliser conjointement les deux techniques.

L'observation des signes de fécondation et le suivi du développement embryonnaire étaient réalisés par des biologistes expérimentés. La fécondation était constatée au microscope le lendemain de la mise en fécondation (J1) par l'étude de la présence du nombre de globules polaires et de pronoyaux. La qualité et la cinétique embryonnaire étaient observées au microscope en cas de FIV, ou à l'embryoscope en cas d'ICSI, au deuxième jour (J2) dans cette étude.

3.6 Transfert embryonnaire

Le transfert embryonnaire était réalisé par un gynécologue ou un interne de gynécologie au Laboratoire de Biologie de la Reproduction-CECOS du CHU de Rouen, 2 jours après la fécondation. La patiente était installée en position gynécologique, vessie semi-pleine. L'embryon était déposé par le biais d'un cathéter souple à environ 1 cm du fond utérin, calculé à partir d'une hystérométrie réalisée avant la stimulation ou sous contrôle échographique par voie abdominale. Une supplémentation par ovule de 100 mg progestérone (PROGESTAN, Besins, France) était prescrite matin et soir jusqu'au contrôle biologique confirmant ou non l'implantation d'un embryon. Un arrêt de travail de sept jours à partir de la ponction était prévu.

3.7 Dosage de l'hCG plasmatique

Un dosage de l'hCG plasmatique était prescrit 14 jours après le transfert embryonnaire. La prise de sang était réalisée dans le laboratoire choisi par la patiente. Un taux < 5 UI/L signait l'absence de grossesse. La réalisation d'un contrôle toutes les 48h était demandée en cas de valeur < 1000 UI/l jusqu'à obtention d'une valeur ≥ 1000 UI/L. Une échographie était ensuite programmée à 6 semaines de grossesse (SG), c'est-à-dire 8 SA. La date de début de grossesse étant la date de la ponction folliculaire car jour de la fécondation. En cas de point d'appel clinique rapporté par la patiente comme des métrorragies, une douleur pelvienne, ou un dosage d'hCG dont la cinétique est considérée non satisfaisante, une échographie pouvait être réalisée avant 8 SA.

En cas d'hCG plasmatique ≥ 5 UI/L, la supplémentation en progestérone était poursuivie à la même dose de 200 mg par jour jusqu'à 8 SA puis, si présence d'une grossesse intra-utérine évolutive, poursuite d'un ovule de 100 mg de PROGESTAN le soir jusqu'à 10 SA. La supplémentation en acide folique était poursuivie également jusqu'à 10 SA.

3.8 Echographie à 8 SA

L'échographie à 8 SA est réalisée au centre d'AMP du CHU de Rouen par un interne de gynécologie avec un échographe GE Voluson S6. Elle visait à contrôler la localisation de la grossesse ainsi que son évolutivité par compte du nombre de sacs gestationnels intra-utérins et d'embryons, mesure de la longueur cranio-caudale (LCC), recherche d'une activité cardiaque, contrôle de l'aspect du trophoblaste, mesure de la taille des ovaires, recherche de la présence d'une masse latéro-utérine ou d'un épanchement dans le cul-de-sac recto-utérin de Douglas.

Une grossesse intra-utérine évolutive était définie par la présence d'un sac gestationnel intra-utérin contenant un embryon donc l'activité cardiaque était visible. La LCC attendue était de 16 mm (mesure datant la grossesse à 8 SA en utilisant la courbe de Hadlock [41,50].

3.9 Issue de la grossesse

3.9.1 Fausse couche spontanée précoce (<14 SA)

En cas de visualisation lors de l'échographie à 8 semaines d'aménorrhée d'un embryon sans activité cardiaque ou d'un sac gestationnel intra-utérin sans embryon, avec ou sans vésicule vitelline, le diagnostic de grossesse arrêtée était fortement suspecté. Un arrêt de la supplémentation en progestérone était proposé avec contrôle de l'échographie à une semaine. En l'absence d'expulsion spontanée ou d'évolution échographique, une prise en charge médicamenteuse par MISOPROSTOL (MisoOne, Nordic Pharma, France) ou chirurgicale était proposée à la patiente conformément au protocole local.

En cas de douleurs ou de métrorragies importantes, certaines patientes étaient examinées aux urgences gynécologiques ou dans le service d'AMP, ce qui pouvait mener également au diagnostic de fausse couche spontanée précoce (FCSP).

3.9.2 Grossesse extra-utérine

Les cas de grossesses extra-utérines (GEU) étaient suspectés et pris en charge avant 8 SA, devant une cinétique d'hCG considérée comme non optimale car ne doublant pas toutes les 48h, ou face à l'existence de symptômes évocateurs (douleur pelvienne latéralisée, métrorragies) avec vacuité utérine et dans certains cas visualisation de la grossesse ectopique. La prise en charge pouvait être médicamenteuse par injection de METHOTREXATE, ou chirurgicale, conservatrice ou non, selon le protocole du centre.

3.9.3 Grossesse biochimique

Dans le consensus d'experts du CNGOF publié en 2014 à propos de la terminologie des pertes de grossesse, une grossesse « biochimique » (GB) est définie comme un diagnostic rétrospectif de perte de grossesse précoce, pour laquelle le test de grossesse (urinaire ou sanguin) s'est révélé positif puis s'est négativé, sans qu'il ait été possible de localiser cette grossesse à l'échographie [77].

En cas de grossesse biochimique avec un taux d'hCG maximal inférieur à 100 UI/L, la tentative n'est pas décomptée comme une grossesse par l'Agence de Biomédecine.

3.9.4 Fausse couche tardive

Une fausse couche tardive (FCT) désigne l'arrêt d'une grossesse à partir de 14 SA et avant 22 SA [77].

3.9.5 Interruption médicale de grossesse

Une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être pratiquée quel que soit le terme de la grossesse lorsque sa poursuite « *soit* […] *met en péril grave la santé de la femme, soit qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* » d'après l'article L22613 du Code de la santé publique.

3.9.6 Naissance vivante

Il s'agit de toute naissance vivante (NV) après 22 SA. La présence de complications obstétricales a été recueillie.

- La prématurité est définie par une naissance vivante avant 37 SA, elle est qualifiée de modérée après 32 SA, grande entre 28 et 31 SA ou très grande avant 28 SA.
- Le poids de naissance a été classé en comme suit : normal, hypotrophe (inférieur au 10ème percentile attendu pour le terme d'après les courbes d'estimation de poids fœtal 2014 du Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF)) et macrosome (supérieur à 4 000g ou supérieur au 90ème percentile d'après les courbes de références du CFEF) [78]
- Une prééclampsie est une pathologie de la grossesse caractérisée par la survenue après 20 SA d'une hypertension artérielle > 140/90 mmHg à deux reprises associée à une protéinurie > 0,3 g/24h.
- Un diabète gestationnel est diagnostiqué devant une glycémie à jeun pathologique (≥ 0,92 g/l) au premier trimestre, ou lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (1 glycémie pathologique à l'un des trois temps de l'examen : ≥ 0,92 g/l à T0, ≥ 1,80 g/l à T60 ou ≥ 1,53 g/l à T120) réalisée au deuxième trimestre chez des patientes présentant des facteurs de risque (IMC ≥ 25 kg/m2, âge ≥ 35 ans, antécédent familial de diabète au premier degré ou antécédent personnel de diabète gestationnel ou d'enfant macrosome)
- Une menace d'accouchement prématuré (MAP) est définie par la survenue de modifications cervicales et de contractions utérines régulières et douloureuses avant 37 SA.

4 Analyse des données

4.1 Recueil des données

Les données ont été extraites des dossiers médicaux informatisés des couples hébergés sur le logiciel MédiFirst-AMP utilisé par le centre d'AMP et le laboratoire de biologie de la reproduction du CHU de Rouen depuis 2015, et sur le logiciel CDP2 du CHU de Rouen. Une requête sur le logiciel MédiFirst-AMP a permis d'obtenir les noms des patientes ayant initié une stimulation en vue d'une FIV entre 2015 et juin 2020. L'application des critères d'inclusion et d'exclusion a permis de sélectionner les patientes éligibles. Les données concernant les couples et la stimulation avaient été complétés lors de leur prise en charge. Les données concernant la grossesse et l'accouchement étaient recueillies suite à l'obtention des comptes-rendus auprès de la maternité où s'était déroulé l'accouchement.

Le consentement des couples était recueilli préalablement à la tentative pour la conservation et l'utilisation des données dans le cadre de l'analyse des résultats du centre par l'Agence de la Biomédecine et le centre d'AMP du CHU de Rouen Normandie.

4.2 Variables recueillies

Les données collectées concernaient :

Pour la femme :

- L'âge (années)
- L'IMC (kg/m2)
- Tabagisme
- Antécédents obstétricaux (naissance vivante, fausse couche, grossesse extra-utérine, mort fœtale)
- La durée de l'infertilité (années)
- L'origine de l'infertilité (dysovulation, insuffisance ovarienne, endométriose, pathologie tubaire, ou bien origine masculine)
- Statut primaire ou secondaire de l'infertilité de couple
- L'exploration de la fonction hormonale ovarienne basale incluant la FSH (UI/L), LH (UI/L), E2 (ng/L), AMH (ng/mL)
- Le compte des follicules antraux (CFA)

Pour l'homme :

- La présence d'une infertilité d'origine masculine

Pour la tentative :

- Le rang de la stimulation
- Le protocole utilisé
- L'utilisation de gamètes du conjoint ou de donneur
- Le taux d'E2 avant le déclenchement (ng/mL)
- La date et la valeur de tous les dosages répétés de l'hCG réalisés après le transfert
- Le compte rendu de l'échographie réalisée à 8 SA
- La survenue de complications obstétricales (pré-éclampsie, diabète gestationnel, RCIU, MAP)
- Le terme et le mode d'accouchement
- La survenue de complications néonatales immédiates

Pour chaque tentative dont le dosage à J16 était disponible, le rapport entre le dosage de l'hCG à J16 et à J14 a été calculé.

Pour l'issue de la tentative :

- Le critère « naissance vivante » (NV) regroupait toutes les patientes ayant vécu l'accouchement d'un enfant vivant ;
- Le critère « absence de naissance vivante » incluait
    - les grossesses biochimiques (GB),
    - les grossesses extra-utérines (GEU),
    - les fausses couches spontanées précoces (FCSP)
    - les fausses couches tardives (FCT),
    - et les interruptions médicales de grossesse (IMG).

5 Analyse statistique

Les données ont été colligées dans un tableur puis analysées avec les logiciels de statistiques R (version 4.2.1) et Pvalue.io.

5.1 Analyses univariées

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne ± écart type ou médiane avec le premier et le troisième quartile (Q25, Q75) et parfois les valeurs minimales et maximales.

Les caractéristiques des deux groupes de patientes définis par l'issue de la grossesse « NV » et « absence de NV » ont été comparées avec différents tests statistiques. Les données qualitatives ont été comparées avec un test du Chi-2 ou un test de Fisher. Les données quantitatives ont été comparées avec un test de Welch (adaptation du test de Student lorsque les variances sont inégales) ou selon un test de Mann-Whitney ou de Kruskall-Wallis en cas de plus de deux groupes analysés.

5.2 Détermination des valeurs seuils

Dans une première partie, nous avons réalisé des analyses prédictives, avec comme variables à prédire la survenue d'une naissance vivante ou non, puis la survenue d'une complication. La variable prédictive était le taux d'hCG plasmatique à J14 du transfert embryonnaire.

Dans une seconde partie, de nouvelles analyses prédictives ont été réalisées avec comme variable à prédire l'issue de la grossesse (naissance vivante ou non). Les variables prédictives étaient le taux d'hCG plasmatique à J16 du transfert embryonnaire puis le rapport des dosages de J16 et J14.

Le principe de l'analyse prédictive s'appuyait sur une régression logistique afin d'obtenir une probabilité pour chaque individu d'appartenir au groupe « absence de naissance vivante ». Nous avons ensuite généré dans chaque cas une courbe ROC (*receiver operating characteristic*) afin de déterminer le seuil de décision optimal dans la prédiction de la survenue d'une naissance vivante ou non.

La sensibilité du dosage est son aptitude à reconnaitre l'issue « naissance vivante », c'est-à-dire la probabilité que le dosage de l'hCG à J14 soit supérieur au seuil dans le groupe « naissance vivante ». La spécificité est son aptitude à ne pas détecter l'issue « absence de naissance vivante », c'est-à-dire la probabilité que le dosage de l'hCG à J14 soit inférieur au seuil dans le groupe « absence de naissance vivante ». La valeur seuil choisie était celle pour laquelle la sensibilité et la spécificité étaient optimales. Elle correspond au point d'inflexion de la courbe, situé le plus près de l'angle supérieur gauche.

L'évaluation de la capacité discriminante du test était réalisée par le calcul de l'aire sous la courbe (AUC). Un test parfait à une AUC égale à 1. Une AUC à 0,5 correspond à une courbe superposable à la diagonale et correspond à un test qui ne fait pas mieux que le hasard. Une AUC < 0,5 correspond à un test non prédictif. La performance du test est médiocre pour une AUC entre 0,5 et 0,7, correcte entre 0,7 et 0,8, bonne entre 0,8 et 0,9 et excellente entre 0,9 et 1 [79].

5.3 Modèle de prédiction

A partir du taux d'hCG à J14 et selon son statut inférieur ou supérieur au seuil déterminé à l'aide des courbes ROC, lors de la première partie de cette étude, et de la cinétique entre J14 et J16 et à l'aide du logiciel Pvalue.io, nous avons créé un modèle de prédiction de de la survenue ou non d'une naissance vivante. L'analyse prédictive s'appuyait sur une régression logistique afin d'obtenir une probabilité pour chaque individu d'appartenir au groupe « absence de naissance vivante ». Nous avons ensuite réalisé une courbe ROC afin de déterminer le seuil de décision optimal. La performance du modèle (AUC) a été calculée à partir d'un rééchantillonnage avec remise (bootstrap, 100 itérations) en utilisant les mêmes procédures de sélection de variable et de calcul des coefficients de la régression logistique. Une procédure de correction de l'excès d'optimisme de mesure de performance et une réduction des coefficients (shrinkage) pour améliorer la prédiction sur des données externes a été réalisée automatiquement par le logiciel. Une courbe de calibration a été générée. L'évaluation de la performance et de la calibration ont permis de discuter la validité interne du modèle.

Le modèle de prédiction pouvait être téléchargé sous la forme d'un fichier qui pouvait ensuite être chargé sur le site https://stats.pvalue.io/predict afin de l'utiliser.

5.4 Significativité

Les tests statistiques sont bilatéraux. Les p valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance sont calculés à 95%.

6 Cadre réglementaire

Ce travail est classé « hors catégorie » de la loi Jardé car réalisé à partir de l'analyse d'une base de données déjà constituées (dossiers de patients hébergés par l'hôpital). L'accord du comité d'éthique n'a ainsi pas été nécessaire. Une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été réalisée.

Résultats

1 Population incluse

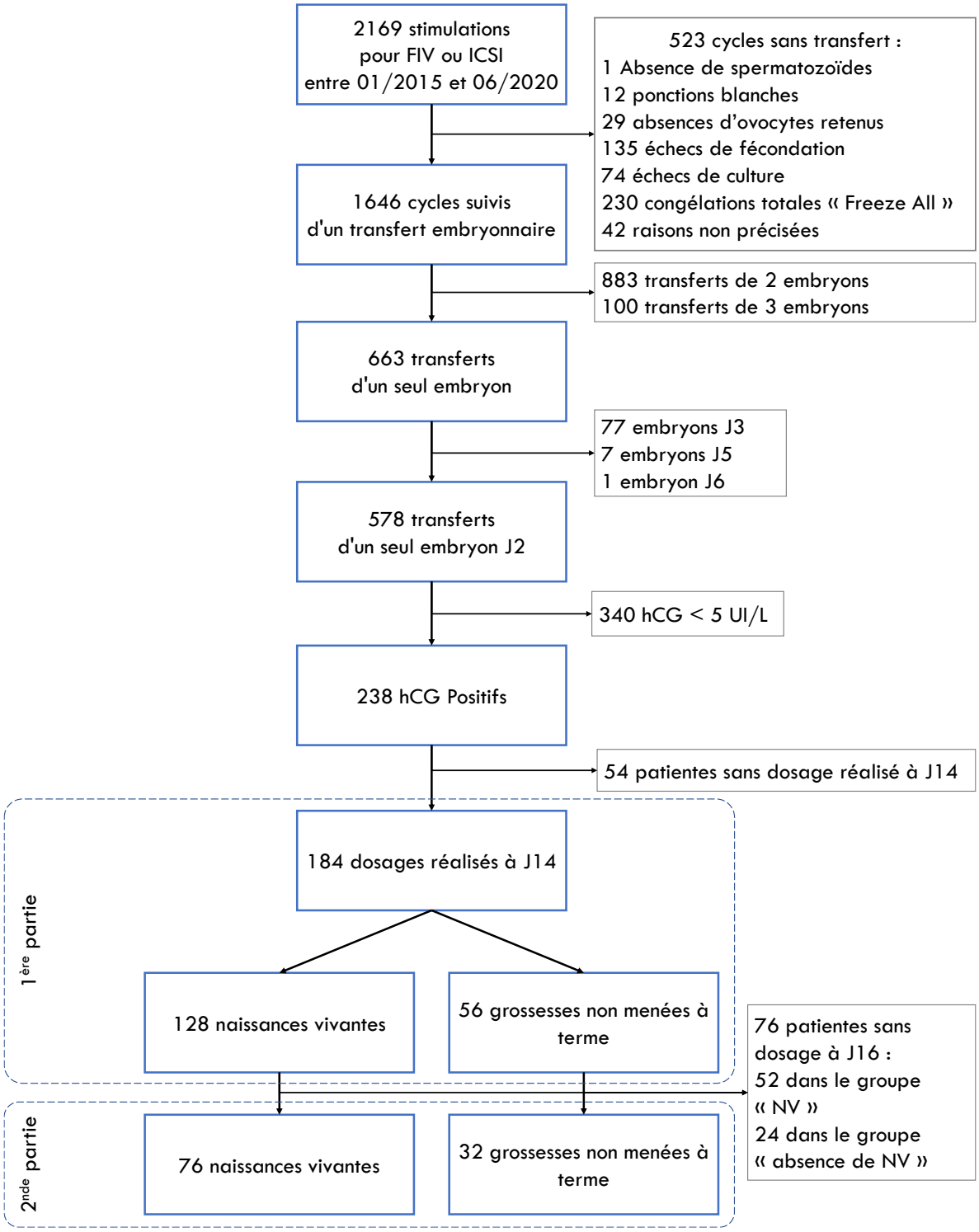


Figure 11. Flowchart

Au sein du centre d'AMP du CHU de Rouen, 2169 cycles de stimulation en vue d'une FIV ou d'une ICSI ont été réalisés entre janvier 2015 et juin 2020 inclus (Figure 11). 523 cycles de stimulations ont été exclus en raison de l'absence de transfert embryonnaire. 983 transferts de 2 ou 3 embryons ont été exclus, ainsi que les 85 transferts d'un embryon J3, J5 ou J6.

Les transferts d'un seul embryon J2 représentent 87% des 1646 transferts (n=578).

Un taux d'hCG significatif après transfert a été retrouvé chez 238 patientes, soit 41% des transferts mono-embryonnaires J2.

Au total, 184 patientes ont été incluses dans la première partie de cette étude (celles ayant réalisé le dosage précisément à J14). Elles se décomposent entre 128 grossesses qui ont abouti à une naissance vivante et 56 grossesses qui n'ont pas été menées jusqu'au terme. Ces 56 grossesses se répartissent selon les issues suivantes (Figure 12) :

- 21 grossesses biochimiques
- 7 grossesses extra-utérines
- 23 fausses couches spontanées précoces
- 2 fausses couches spontanées tardives
- 3 interruptions médicales de grossesse

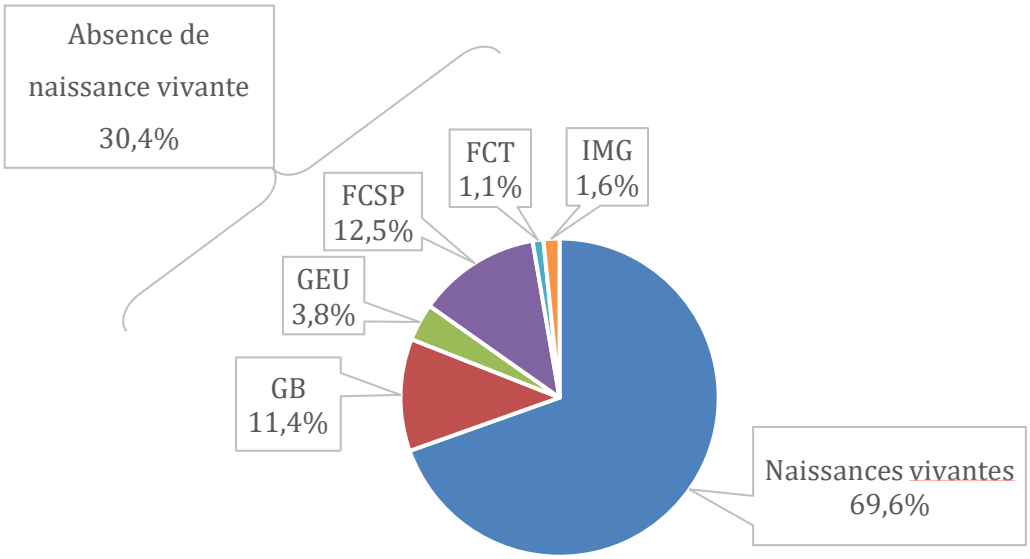


Figure 12. Répartition des issues de grossesse (N=184)

Parmi ces 184 patientes, un sous-groupe de 108 femmes avait également réalisé un dosage à J16. Elles ont été incluses dans la seconde partie de cette étude. Elles se répartissaient entre 76 femmes dans le groupe « naissance vivante » et 32 dans le groupe « absence de naissance

vivante ». Les 76 patientes n'ayant pas réalisé de dosage à J16 n'ont pas été analysées dans cette 2eme partie.

2 Première partie de l'étude

2.1 Description des patientes à l'inclusion

Les caractéristiques de la population étudiée sont rassemblées dans le Tableau 1. L'âge moyen des 184 femmes incluses était de 30,8 (± 4,13) ans. L'IMC moyen était de 24,4 (± 4,31) kg/m². Un quart des femmes rapportaient un tabagisme actif. La comparaison de ces caractéristiques en fonction de l'issue de la grossesse « NV » ou « absence de NV » n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative.

Il s'agissait de la première grossesse pour 43% des femmes.

Un antécédent de fausse couche spontanée était plus fréquent pour les patientes du groupe « absence de NV » comparativement au groupe « NV » (38% et 19% respectivement, p<0,01). Cette différence était également retrouvée lorsque l'on s'intéressait à la présence dans l'histoire de la patiente d'au moins trois FCS (p=0,028). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la présence d'un antécédent de GEU ou de MFIU.

La répartition des troubles du cycle et de l'ovulation n'était pas différente entre les deux groupes.

Une endométriose avait été diagnostiquée chez 48 patientes. Une anomalie tubaire avait été mise en évidence chez 43 patientes. La répartition de ces caractéristiques n'était pas statistiquement différente entre les 2 groupes.

L'infertilité évoluait depuis significativement plus longtemps dans le groupe « absence de NV » : 4,26 (±2,88) ans contre 3,41 (±2,15) ans dans l'autre groupe (p = 0,04). Il s'agissait d'une infertilité primaire pour 56% des femmes, 58% des conjoints et 64% des couples. L'infertilité était d'origine féminine pour 83 couples, masculine pour 42 couples, mixte pour 31 des couples et idiopathique pour les 9 couples restants (Figure 13). Cette répartition n'était pas différente entre les deux groupes.

Tableau 1. Caractéristiques clinico-biologiques des patientes incluses, pour toute la population et selon l'issue de la grossesse

En cas de données manquantes, l'effectif est précisé à côté de la caractéristique concernée.

	Caractéristiques de toute la population		**Caractéristiques selon l'issue de la grossesse**		
	n (%) ou moyenne (±écart-type)	**médiane [Q25 ; 75]**	**Naissance vivante**	**Absence de naissance vivante**	**p**
	N=184		**N=128**	**N=56**	
Age de la femme (années)	30.8 (±4.13)	30.0 [28.0 ; 34.0]	30,6 (± 3,9)	31,3 (± 4,7)	0,27
IMC (kg/m2) (n=180)	24.4 (±4.31)	23.8 [21.3 ; 26.7]	24,2 (±4,34)	24,9 (±4,26)	0,23
Tabagisme (n=171)					
Jamais	116 (68%)		81 (68%)	35 (69%)	0,93
Actif	42 (25%)		29 (24%)	13 (25%)	-
Ancien	13 (7.6%)		10 (8.3%)	3 (5.9%)	-
Antécédents gynécologiques					
Nulligeste	80 (43%)		61 (48%)	19 (34%)	0,084
Nullipare	113 (61%)		48 (38%)	23 (41%)	0,65
Antécédent de FCS	45 (24%)		24 (19%)	21 (38%)	**<0,01**
≥ 3 FCS	7 (3,8%)		2 (1.6%)	5 (8.9%)	**0.028**
Antécédent de GEU	12 (6.5%)		7 (5.5%)	5 (8.9%)	0,52
Antécédent de MFIU	3 (1.6%)		1 (0.78%)	2 (3.6%)	0,22
Statut ovulatoire (n=161)					
Ovulation normale	94 (58%)		74 (63%)	20 (47%)	0,22
Anovulation centrale	4 (2.5%)		2 (1.7%)	2 (4.7%)	-
Dysovulation	37 (23%)		25 (21%)	12 (28%)	-
OPK	15 (9.3%)		11 (9.3%)	4 (9.3%)	-
Insuffisance ovarienne	11 (6.8%)		6 (5.1%)	5 (12%)	-
Anomalie de la réserve ovarienne (n=119)	32 (17%)		23 (25%)	9 (33%)	0,37
Présence d'endométriose (n=169)	48 (26%)		34 (28%)	14 (30%)	0,80
Atteinte tubaire (n=130)	43 (23%)		30 (37%)	13 (27%)	0,44
Infertilité					
Durée d'infertilité (années)	3.69 (±2.43)	2.90 [2.22 ; 4.49]	3,41 (±2,15)	4,26 (±2,88)	**0,041**
Infertilité du couple (n=182)					
Primaire	116 (64%)		82 (65%)	34 (61%)	0,57
Secondaire	66 (36%)		44 (35%)	22 (39%)	-

Origine de l'infertilité (n=165)					
Féminine	83 (45%)		56 (47%)	26 (55%)	0,65
Masculine	42 (23%)		33 (28%)	9 (19%)	-
Mixte	31 (17%)		22 (19%)	10 (21%)	-
Idiopathique	9 (4.9%)		7 (5.9%)	2 (4.3%)	-
AMH (ng/ml) (n=181)	4.03 (±3.02)	3.33 [2.00 ; 4.99]	4,06 (± 3,04)	3,97 (± 2,99)	0,68
CFA (n=170)	19.0 (±12.0)	16.0 [10.0 ; 25.0]	19.8 (±12.7)	16.8 (±9.96)	0,23
Cycle de stimulation					
Premier cycle de FIV/ICSI	148 (80%)		105 (82%)	43 (77%)	0,41
Technique					
Intraconjugale	176 (95,7%)		122 (95,3%)	54 (96,4%	1,00
Don de spermatozoïdes	8 (4,3%)		6 (4,7%)	2 (3.6%)	-
Protocole de stimulation					
Agoniste long	99 (54%)		74 (58%)	25 (45%)	0,17
Antagoniste court	67 (36%)		41 (32%)	26 (46%)	-
Agoniste ultralong	18 (9.8%)		13 (10%)	5 (8.9%)	-
E2 au déclenchement (pg/ml)	1938 (±793)	1822 [1275 ; 2540]	1975 ±818	1853 ±734	0,32
LH avant déclenchement (si indiqué, n=72) (UI/L)	1.91 (±1.66)	1.40 [0.60 ; 2.60]	1,98±1,54	1,79±1,87	0,31
Endomètre avant déclenchement (mm)	10.7 (±2.45)	10.4 [9.00 ; 12.0]	10,5±2,35	11,1±2,64	0,13

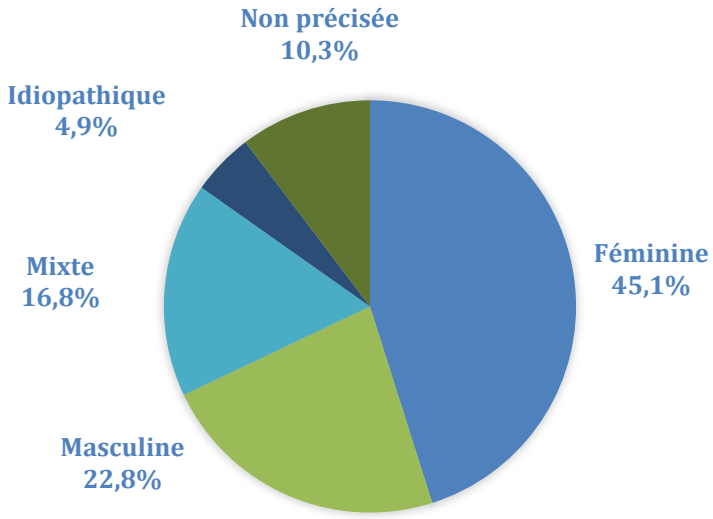


Figure 13. Répartition de l'origine de l'infertilité dans les couples

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant le taux d'AMH et le CFA à l'échographie.

Il s'agissait du premier cycle de stimulation en vue d'une FIV ou d'une ICSI pour 80% des patientes. La prise en charge était réalisée avec des gamètes venant des deux membres du couple pour 96% des patientes. Dans 40% des cas la technique était une FIV, dans 41% une ICSI et dans 9,2% des cas les ovocytes étaient répartis afin de réaliser les deux méthodes simultanément. Quatre couples ont utilisé du sperme congelé. Une biopsie testiculaire a été réalisée pour six couples. La distribution des techniques utilisées était comparable entre les deux groupes.

L'oestradiolémie, le dosage de LH quand il était indiqué et l'épaisseur de l'endomètre réalisés avant la décision de déclenchement de l'ovulation n'étaient pas différents entre les groupes.

2.2 Analyse descriptive du dosage de l'hCG

2.2.1 J14

La valeur de l'hCG plasmatique dosée 14 jours après le transfert était comprise 11 UI/L et 968 UI/L. La moyenne était de 291,5 (±199) UI/L et la médiane de 258 [159; 399] UI/L. Dans le groupe « NV », la moyenne était de 360,9 (±177) UI/L et la médiane était de 326 [177 ; 237] UI/L. Ces résultats étaient statistiquement différents du groupe « absence de NV », respectivement 132,6 (±150) UI/L pour la moyenne et 81,0 [43,5 ; 181,25] pour la médiane ($p<0,001$). Ces données sont illustrées sur la Figure 14.

Celle-ci met en évidence deux valeurs supérieures au 95ème percentile de la série « absence de NV ». La première valeur à 447 UI/L correspond à une grossesse qui s'est terminée par une FCSP à 9 SA +1 jour. La valeur la plus élevée était de 968 UI/L à J14 mais la grossesse a été marquée par une FCSP à 12 SA + 4 jours.

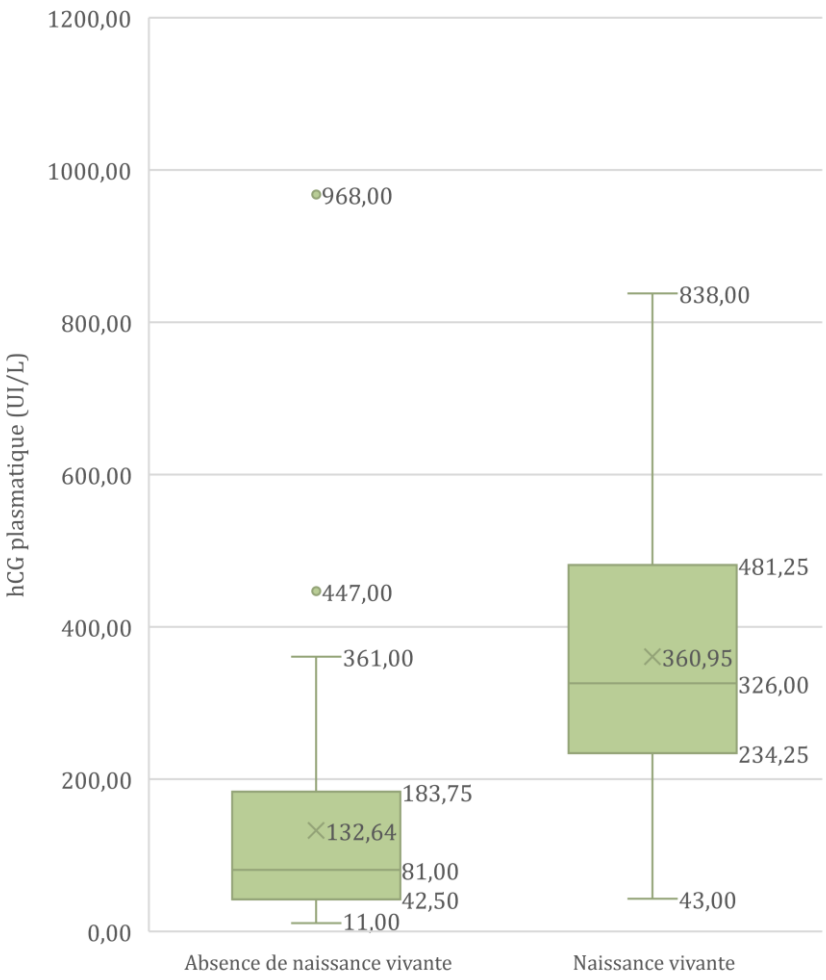


Figure 14. Diagramme en boite à moustache de la distribution de la valeur de l'hCG plasmatique en UI/L dosé 14 jours après le transfert embryonnaire en fonction de l'issue de la grossesse

2.2.2 J16 et Suivi

Le dosage de l'hCG réalisé à J14 était toujours inférieur à 1 000 UI/L, valeur seuil sous laquelle un contrôle était prescrit à 48 heures (J16). Un nouveau dosage était donc indiqué pour toutes les patientes. Il a été réalisé par 108 femmes soit 58,7% de la population. Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur la proportion de patientes ayant réalisé le dosage à J16 dans les 2 groupes (41% dans le groupe « NV » et 43%, dans le groupe « absence de NV », p=0,78). A J16, la valeur moyenne était statistiquement supérieure dans le groupe « NV » que dans le groupe « absence de NV », respectivement de 829 (±456) UI/L (n=76) et 133 (±150) UI/L (n=32) (p<0,001).

Parmi les femmes n'ayant pas réalisé le contrôle à J16 du transfert, 53 l'ont réalisé à J17 et 13 à J18, dont une femme ayant également réalisé un dosage à J15. Six femmes ont attendu J19 pour réaliser le deuxième contrôle et deux femmes ont attendu respectivement J23 et J24. Une patiente du groupe « NV » n'a pas réalisé de deuxième dosage.

Le nombre de prélèvements réalisés était compris entre 1 et 10. La moyenne du nombre de dosages était statistiquement plus importante dans le groupe « absence de NV » que dans le groupe « NV », respectivement 2,8 (±0,9) et 4,2 (±1,7) (p<0,001).

2.3 Analyse descriptive des issues de grossesse

2.3.1 Groupe « absence de naissance vivantes »

Les 56 grossesses n'ayant pas abouti à une naissance vivante se répartissaient en 5 sous-groupes (Figure 12) :

- 21 grossesses biochimiques (37,5%) dont la négativation de l'hCG a été constatée en moyenne 23,5 (±8,3) jours après le transfert embryonnaire.
- 7 grossesses extra-utérines (12,5%) qui ont été diagnostiquées à un terme moyen de 6 SA et 4j (±4j). Trois patientes ont bénéficié d'une prise en charge médicale par injection de méthotrexate en intramusculaire. Quatre patientes ont nécessité une prise en charge chirurgicale par salpingectomie sous coelioscopie.
- 23 fausses couches spontanées précoces (41,1%) qui avaient eu lieu en moyenne à 9 SA et 4j (±2 SA). Il s'agissait de l'issue la plus fréquente.
- 2 fausses couches spontanées tardives (3,6%) Deux femmes ont vu leur grossesse s'interrompre après 14 SA, à 14 SA + 5j et 18 SA + 6j. La cause n'est pas renseignée.
- 3 interruptions médicales de grossesse (5,4%) : Dans deux cas, il s'agissait de malformations (interruption à 14 SA et 17 SA + 2j). Dans le troisième cas, il s'agissait d'un fœtus porteur d'une trisomie 13, l'interruption a été réalisée à 25 SA et 5j.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces sous-groupes sur les caractéristiques initiales. Une différence statistiquement significative a été observée concernant la valeur de l'hCG plasmatique dosée à J14 (p<0,001, Tableau 2).

Tableau 2. Comparaison du dosage de l'hCG plasmatique moyenne (±ecart-type) à J14 en fonction du sous-groupe de l'issue « absence de NV »

N=56	GB (N = 21)	GEU (N = 7)	FCSP (N = 23)	FCT (N = 2)	IMG (N = 3)	P
hCG plasmatique à j14 en (UI/L)	51.8 (±37.6)	48.9 (±26.9)	211 (±193)	257 (±126)	211 (±33.2)	**<0.001**

2.3.2 Groupe « naissance vivante »

Le terme moyen à l'accouchement des 128 patientes ayant obtenu une naissance vivante était de 39 SA + 2J. Treize femmes ont accouché prématurément dont deux avant 32SA (grande prématurité).

Il n'y a pas eu d'accouchement avant 29 SA. Plus de trois quarts des femmes ont accouché par voie basse.

Le poids moyen à la naissance était de 3107 (±590) grammes. Onze pourcents des nouveau-nés étaient hypotrophes à la naissance (< 10ème percentile selon les courbes du CFEF) et 19% étaient macrosomes (>90ème percentile).

Cinquante et un pourcent des enfants étaient de sexe féminin.

Ces données sont détaillées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques obstétricales et néonatales à l'accouchement

Caractéristiques obstétricales et néonatales		*n (%) ou moyenne (±écart-type)*
Terme		39.3 (±2.19)
Prématurité		13 (10,2%)
	32-37 SA	11 (8,6%)
	< 32 SA	2 (1,6%)
Voie d'accouchement :	*AVB*	98 (77%)
	Césarienne	30 (23%)
Travail :	*Spontané*	89 (75%)
	Déclenché	13 (11%)
	En dehors du travail	16 (14%)
Poids de naissance (g)		3107 (±590)
Percentile selon le CFEF		57.7 (±31.3)
Percentile (catégories)	*< 10ème percentile*	14 (11%)
	10-90ème percentile	90 (70%)
	> 90ème percentile	24 (19%)
Sexe	*Féminin*	65 (51%)
	Masculin	63 (49%)
Complication néonatale		10 (8.1%)
Malformation		10 (8.1%)

La survenue d'une des pathologies obstétricales ciblées dans cette étude a concerné 35 patientes (27,3%) :

- 14 femmes (11%) ont développé un diabète gestationnel, dont l'insulinorequérance n'a pas été précisée.
- Un RCIU a été diagnostiqué chez 11 fœtus (8,6%)
- 11 femmes (8,6%) ont fait une MAP. Six d'entre elles ont effectivement accouché avant 37 SA.
- Un diagnostic de pré-éclampsie a concerné 3 patientes (3,2%)

La survenue conjointe de deux complications a été rapportée chez quatre patientes.

D'autres événements obstétricaux ont été rapportés :

- Un cas de thrombopénie gestationnelle a été diagnostiqué devant une chute modérée du taux de plaquettes entre 75 et 150 G/L au cours du troisième trimestre.
- L'apparition d'un hématome rétroplacentaire (ou HRP) a été notifiée chez une patiente. Cette complication grave a motivé la réalisation d'une césarienne à 33 SA permettant la naissance d'un enfant vivant hypotrophe (1770g, < 10ème percentile).
- Une troisième patiente a développé une stéatose hépatique aigue gravidique (dite SHAG). Cette maladie spécifique de la grossesse est rare mais grave, à risque d'insuffisance hépatocellulaire aiguë potentiellement fatale pour la mère et le fœtus. Une prise en charge par césarienne à 29 SA +2j a été nécessaire. Le nouveau-né était macrosome pour l'âge gestationnel (1755g, >99ème percentile) et porteur du syndrome de Noonan cité ci-dessus, associé à une cardiopathie.

Une complication immédiatement après l'accouchement a été décrite chez 10 nouveau-nés. Elles étaient réparties selon les catégories suivantes :

- Anomalies transitoires du métabolisme des glucides du fœtus et du nouveau-né
- Anomalies transitoires du métabolisme du calcium et du magnésium du nouveau-né
- Détresse respiratoire du nouveau-né (n=2)
- Fœtus et nouveau-né affectés par les complications de la grossesse chez la mère
- Ictère néonatal dû à des causes autres et sans précision (n=3)
- Infection bactérienne du nouveau-né
- Maladies respiratoires chroniques survenant pendant la période périnatale

Des malformations ont été découvertes chez 10 nouveau-nés. Il s'agissait de malformations anatomiques dans huit cas. Un nouveau-né était porteur d'un syndrome de Noonan et une translocation équilibrée entre les chromosomes 1 et 19 a été mise en évidence chez un autre enfant.

2.4 Seuil de l'hCG à J14 et étude du caractère prédictif

2.4.1 Sur l'issue de la grossesse

2.4.1.1 Seuil d'hCG à J14

Le seuil du taux d'hCG à J14 du transfert optimisant la sensibilité et la spécificité a été déterminé à l'aide d'une courbe ROC (Figure 15). Il était de **205 UI/L,** avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 86%. A ce seuil, la valeur prédictive positive (VPP, probabilité d'obtenir une naissance vivante si le taux d'hCG est supérieur à 205 UI/L) était de 93%. La valeur prédictive négative (VPN, probabilité de ne pas obtenir une naissance vivante si le taux d'hCG est inférieur à 205 UI/L) était de 69%. L'AUC était de **0.889** [0.834 ; 0.953].

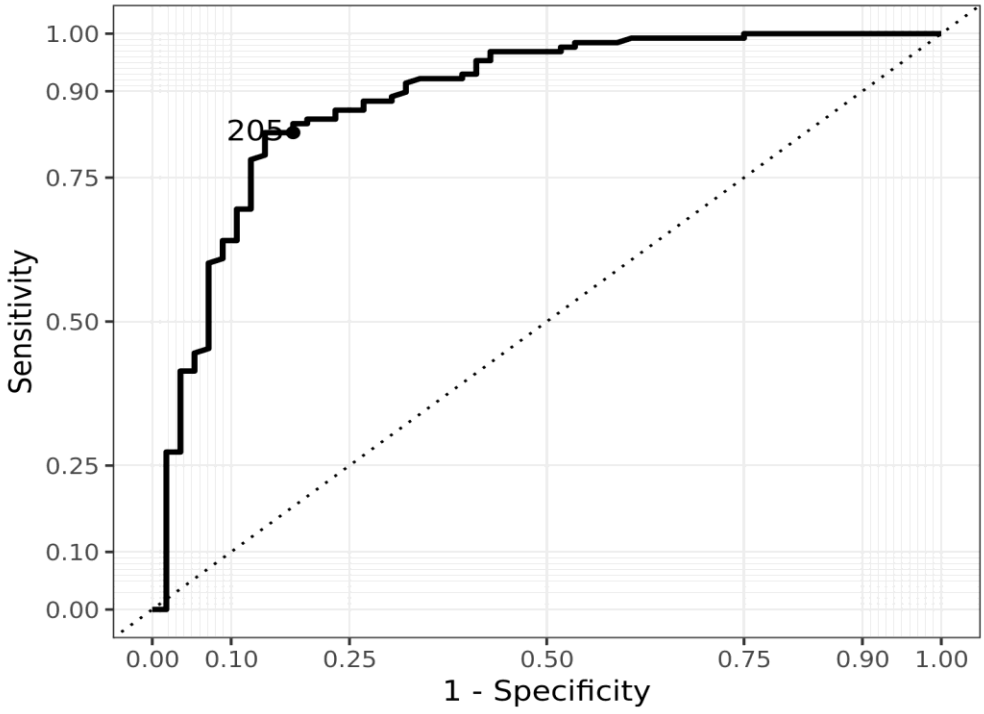


Figure 15. Courbe ROC (Receiver operating characteristic) pour la prédiction d'une naissance vivante ou non à partir du dosage de l'hCG à J14 du transfert embryonnaire.

2.4.1.2 Comparabilité des groupes obtenus

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative observée entre les deux groupes définis par le taux d'hCG à J14 < ou ≥ 205 UI/L pour toutes les caractéristiques clinico-biologiques précédemment décrites dans le Tableau 1 en dehors de l'IMC (Tableau 10 en annexe). Il était plus élevé dans le groupe ayant un taux d'hCG à J14 inférieur à 205 UI/L (25,3 (±4,3) kg/m² versus 23,9 (±4,2) kg/m², p=0,037).

2.4.2 Complications obstétricales et caractéristiques de l'accouchement

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative mise en évidence entre le taux d'hCG à J14 et la survenue d'un diabète gestationnel, d'une pré-éclampsie, d'un RCIU, le mode d'accouchement, le sexe du nouveau-né, le poids de naissance en gramme ou selon le percentile correspondant, la présence d'une malformation (p-value rapportées dans les Tableau 4 et Tableau 5).

Tableau 4. Analyse univariée des issues obstétricales et périnatales en fonction du taux moyen d'hCG à J14.

	Taux d'hCG à J14 (UI/L) Moyenne (Écart-Type)	***n***	***p***
Diabète gestationnel	322 (±182)	14	0.28
Absence	366 (±176)	114	-
Pré-éclampsie	285 (±55.2)	3	0.45
Absence	363 (±178)	125	-
RCIU	393 (±234)	11	0.63
Absence	358 (±171)	117	-
MAP	276 (±126)	11	**0.041**
Absence	369 (±179)	117	-
Prématurité	259 (±116)	13	**0.046**
Absence	372 (±179)	115	-
Voie d'accouchement			0.51
AVB	355 (±180)	98	-
Césarienne	379 (±169)	30	-
Sexe enfant			0.49
Féminin	353 (±189)	65	-
Masculin	369 (±164)	63	-
Catégorie du poids de naissance			0.32
< 10eme percentile	420 (±228)	14	-
10-90eme percentile	363 (±174)	90	-
> 90eme percentile	317 (±148)	24	-
Malformation	281 (±90.9)	10	0.13
Absence	364 (±178)	114	-

Tableau 5. Corrélation entre les caractéristiques quantitatives et le taux d'hCG à J14

	Coefficient de corrélation	p	test
Terme (SA)	-0.0637	0,47	*Spearman*
Poids de naissance (g)	0.0185	0,84	*Pearson*

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre le taux d'hCG à J14 et la survenue d'une menace d'accouchement prématuré (p=0,041) ainsi que les cas d'accouchement prématuré (p=0,046).

Une analyse plus approfondie de l'association entre taux d'hCG à J14 et survenue ou non d'une MAP a été réalisée. La régression logistique univariée retrouve un OR à 0.996 [0.991 ; 1.00] qui est non significatif (p=0,1) (Tableau 6). La courbe ROC générée avait une AUC égale à 0,620 (Figure 16).

Tableau 6. Modèle de régression logistique visant à prédire la survenue d'une MAP et d'un accouchement prématuré à partir du taux d'hCG à J14

	Odds-Ratio	p
MAP	0.996 [0.991; 1.00]	0.1
Prématurité	1.00 [1.00; 1.01]	0,032

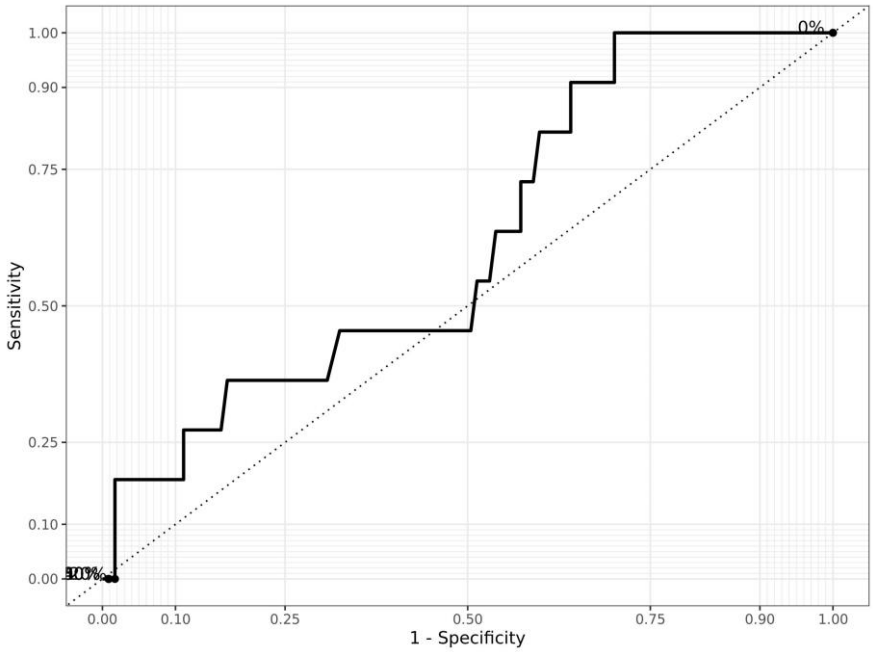


Figure 16. Courbe ROC visant à prédire la survenue d'une MAP à partir du taux d'hCG à J14.

En suivant la même méthodologie, une analyse plus poussée de l'association entre le taux d'hCG à J14 et la survenue d'une prématurité a été menée. La régression logistique univariée retrouve un OR à 1.00 [1.00 ; 1.01] (p=0,032) (Tableau 6). La courbe ROC générée avait une AUC égale à 0,669 (Figure 17).

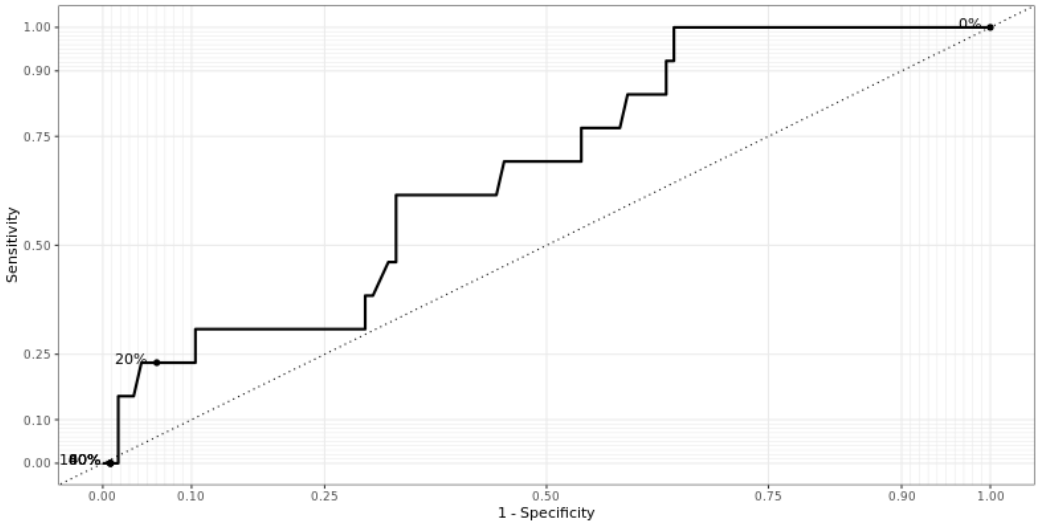


Figure 17. Courbe ROC visant à prédire la survenue d'un accouchement < 37 SA à partir du taux d'hCG à J14

3 Seconde partie : Etude du caractère prédictif de la cinétique à 48 heures sur l'issue de la grossesse

3.1 Population

La seconde partie de ce travail s'intéressait à la valeur prédictive sur l'issue de la grossesse du dosage à 48 heures et de la cinétique de l'hCG. La population concernée était issue de la population initiale mais les patientes n'ayant pas réalisé de dosage à J16 avaient été exclues. La répartition des patientes ayant réalisé ou non un dosage à J16 n'était pas différente selon les groupes définis par l'issue de la grossesse (p=0,78). Cette population comptabilisait 108 femmes réparties entre 76 ayant obtenu une naissance vivante (70,4%) et 32 femmes dont la grossesse n'a pas été menée à terme (29,6%). L'issue précise de ces 32 grossesses se répartissait entre :

- 14 grossesses biochimiques (43,8%)
- 3 grossesses extra-utérines (9,4%)
- 12 fausses couches spontanées précoces (37,5%)
- 1 fausse couche spontanée tardive (3,1%)
- 2 interruptions médicales de grossesse (6,2%)

L'ensemble des caractéristiques de cette population ainsi que la comparaison selon l'issue de la grossesse ont été rassemblées dans le Tableau 11 (annexe). Les caractéristiques comparées étaient identiques à celles du Tableau 1. Une différence statistiquement significative a été retrouvée lors de la comparaison de la durée d'infertilité qui était en moyenne de 3,06 (±1,73) années dans le groupe « NV » versus 4,33 (±3,18) années dans le groupe « absence de NV » (p=0,027). La comparaison des autres caractéristiques n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative.

3.2 Taux d'hCG à J16 et cinétique de l'hCG

Dans cette population, le taux moyen de l'hCG à J14 du transfert embryonnaire dans le groupe « NV » était de 344 (±178) UI/L, ce qui était significativement plus élevé que dans le groupe « absence de NV » (134 (±173) UI/L, p<0,001).

Le taux moyen de l'hCG à J16 dans le groupe « NV » était de 829 (±456) UI/L, ce qui était significativement plus élevé que dans le groupe « absence de NV » 275 (±441) UI/L, p<0,001) (Tableau 7).

Le rapport hCG J16/J14 valait en moyenne 2.43 (±0.65) dans le groupe « NV ». Ce résultat était significativement supérieur à celui du groupe « absence de NV » : 1.79 (±1.22) (p<0,001) (Tableau 7). Les rapports étaient compris entre 1,0 et 5,5 avec un espace interquartile de [1,5 ; 3,2] dans le groupe « NV », contre 0,1 et 5,6 pour un espace interquartile de [0,1 ; 3,8] dans le second groupe.

Tableau 7. Analyse descriptive du taux d'hCG à J14, J16 (Moyenne (±écart-type) et de la cinétique selon l'issue de la grossesse

	Naissance vivante *N=76*	***Absence de naissance vivante*** *N=32*	***p***
Taux d'hCG à J14 (UI/L)	344 (±178)	134 (±173)	<0,001
Taux d'hCG à J16 (UI/L)	829 (±456)	275 (±441)	<0,001
Rapport J16/J14	2.43 (±0.65)	1.79 (±1.22)	<0,001

3.3 Valeurs seuils

La valeur seuil utilisée pour le taux d'hCG à J14 était celle déterminée comme valeur optimale dans la première partie de cette étude, dont l'effectif était plus important : **205 UI/L.**

Des courbes ROC ont été créées pour déterminer les valeurs seuils optimales pour le taux d'hCG à J16 et la cinétique.

Concernant le dosage à J16, la courbe ROC avait une AUC de **0,896** (IC 95% : 0,825 ; 0,949) (Figure 18). La valeur seuil optimisant la sensibilité et la spécificité était à 324 UI/L, avec une sensibilité à 91% et une spécificité à 81%. La VPP était de 92% et la VPN de 79%.

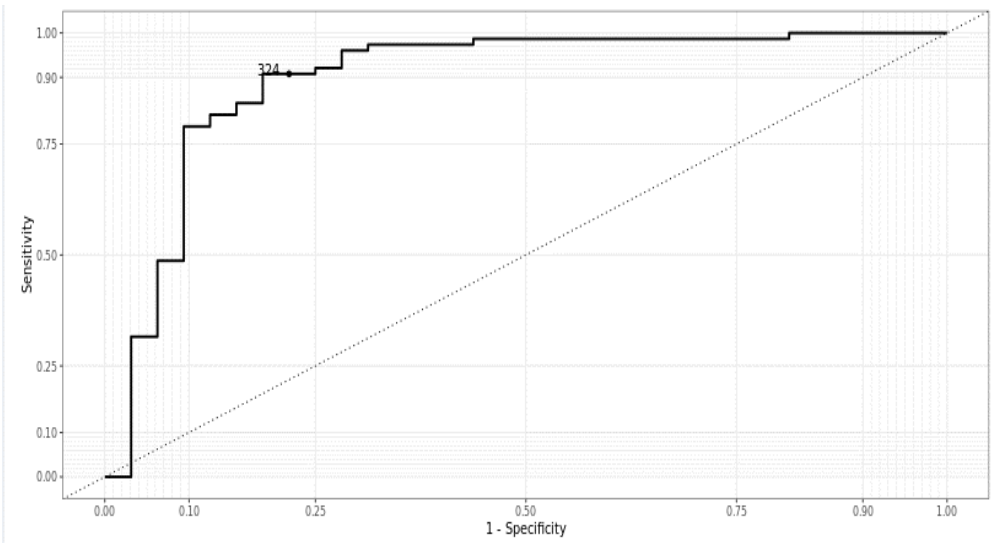


Figure 18. Courbe ROC du dosage de l'hCG à J16 pour prédire l'issue « naissance vivante » ou « absence de naissance vivante »

Concernant le rapport des taux d'hCG entre J16 et J14, la courbe ROC générée avait une AUC de **0,723** (IC 95% : 0,628 ; 0,804) (Figure 19). La valeur seuil optimisant la sensibilité et la spécificité était à 2, avec une sensibilité à 78% et une spécificité à 69%.

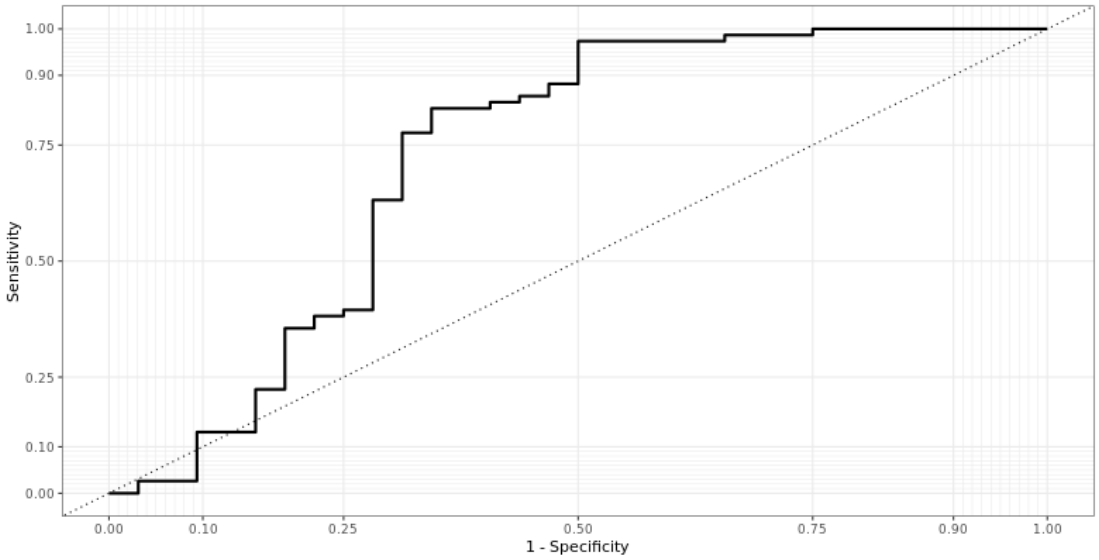
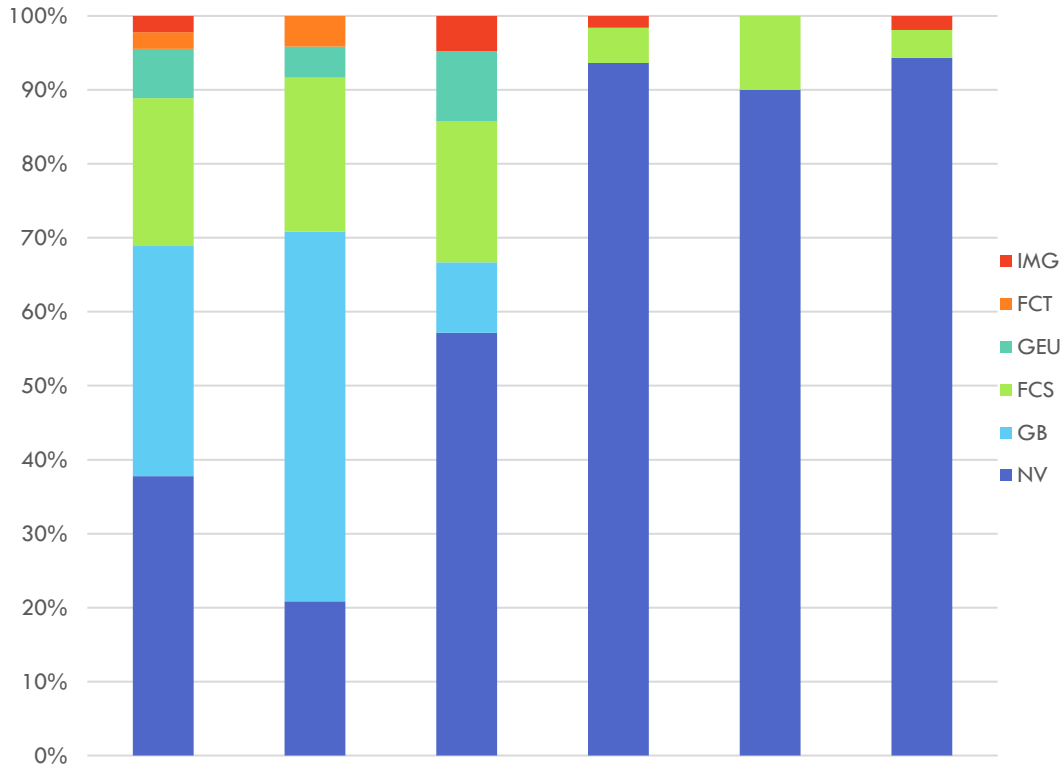


Figure 19. Courbe ROC du rapport de la cinétique de l'hCG entre J16 et J14 pour prédire l'issue de la grossesse

La Figure 20 présente la distribution des issues de grossesses selon les groupes définis par la valeur seuil déterminée pour le taux d'hCG à J14 seul, puis en intégrant le seuil déterminé pour le rapport J16/J14.



Taux d'hCG à J14 (UI/L)	<205			≥205		
Rapport des taux hCG J16/J14	**NA***	**<2,0**	**≥2,0**	**NA***	**<2,0**	**≥2,0**
Naissances vivantes (%)	37,8%	20,8%	57,1%	93,7%	90,0%	94,3%
Effectif du groupe	45	24	21	63	10	53

Figure 20. Distribution des issues de grossesse selon des groupes définis par la valeur seuil à J14 et le rapport J16/J14 (N=108)

*NA= non appliqué

4 Modèle prédictif

Un modèle de prédiction de l'issue de la grossesse a été développé à partir d'une régression logistique multivariable utilisant le taux d'hCG à J14 en fonction du seuil déterminé dans la première partie de cette étude et de la cinétique du taux entre J14 et J16 (Tableau 8).

L'AUC de la courbe des performances du modèle prédictif était de 0.875 [0.801 ; 1.15] (Figure 21). La Figure 22 représente la courbe de calibration du modèle obtenu.

La Figure 23 montre un essai de l'utilisation du modèle prédictif créé. Pour un taux d'hCG ≥ 205 UI/L à J14 et une cinétique à 48h égale à 2,1, la probabilité de ne pas obtenir de naissance vivante est de 9.3% [3.6% ; 22%].

Tableau 8. Régression logistique visant à prédire la survenue ou non d'une naissance vivante

	Odds-Ratio	**p**
Taux d'hCG à J14 en classe (≥205 vs <205)	0.046 [0.012 ; 0.14]	**<0.001**
hCG J16/J14	0.50 [0.25 ; 0.87]	**0.025**

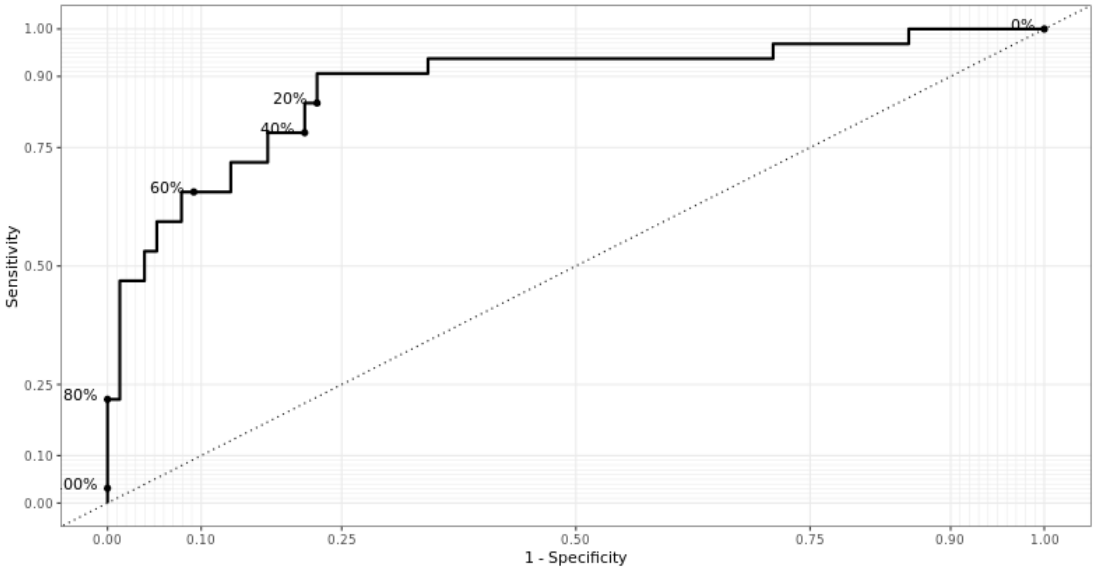


Figure 21.Courbe ROC de la performance du modèle prédictif

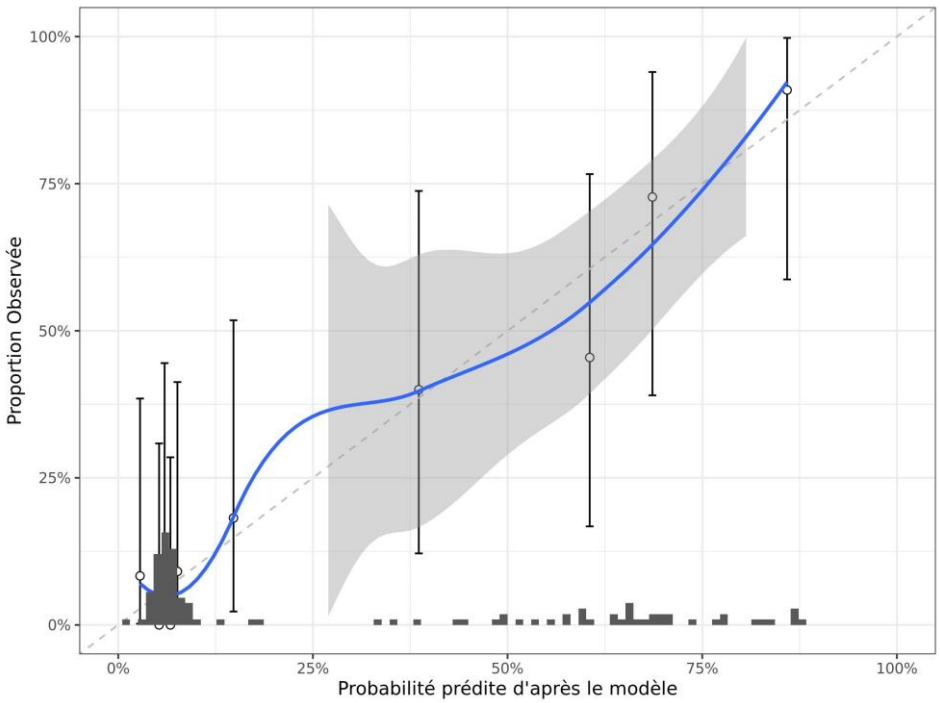


Figure 22. Courbe de calibration du modèle prédictif créé

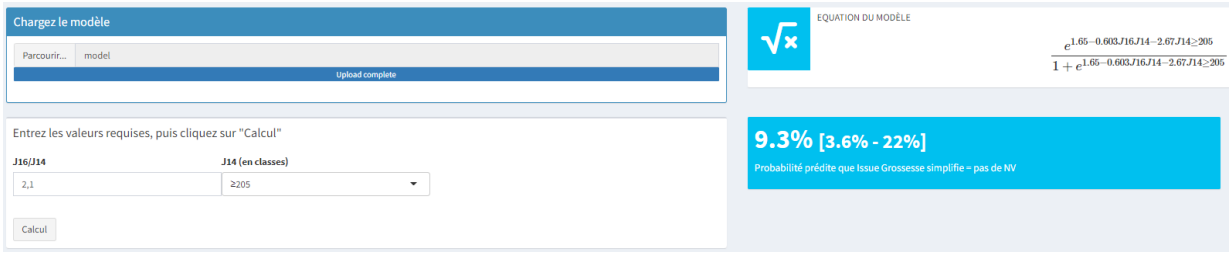


Figure 23. Capture d'écran d'un essai du modèle prédictif créé

Discussion

1 Principaux résultats

Les résultats de cette étude ont mis en évidence que le taux moyen d'hCG plasmatique dosé 14 jours après le transfert d'un seul embryon J2 était significativement supérieur dans le cas des grossesses aboutissant à une naissance vivante que dans le cas opposé, comprenant les grossesses biochimiques, les grossesses extra-utérines, les fausses couches spontanées précoces ou tardives et les interruptions médicales de grossesse. Ce dosage avait une bonne capacité discriminante dans la prédiction de la survenue ou non d'une naissance vivante (AUC entre 0,8 et 0,9). Le seuil déterminé est de 205 UI/L.

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre le taux d'hCG à J14 et la survenue d'une complication obstétricale chez les patientes ayant obtenu une naissance vivante.

Chez les patientes ayant également réalisé un dosage de l'hCG à J16, celui-ci a montré une bonne capacité discriminante (AUC entre 0,8 et 0,9). Le seuil déterminé est de 324 UI/L. L'analyse de la cinétique à 48h a retrouvé une capacité discriminante moyenne du rapport des taux à J16 sur J14 (AUC entre 0,7 et 0,8). Le seuil déterminé est un rapport à 2.

Ces résultats ont permis la création d'un modèle de prédiction de l'issue de la grossesse à partir du dosage à J14 et de la cinétique de l'hCG entre J14 et J16 dont les performances statistiques ont pu être qualifiées de « bonnes » (AUC entre 0,8 et 0,9).

2 Discussion de la méthode

2.1 Sélection de la population et choix de l'issue de grossesse

Notre population est composée de patientes provenant du même centre, ayant bénéficié d'un transfert d'un seul embryon frais âgé de deux jours.

Le choix de porter notre intérêt sur les transferts d'embryon frais (TEF) uniquement, sans inclure les transferts d'embryon congelé (TEC), est basé sur des résultats divergents dans la littérature quant à la comparabilité des taux d'hCG obtenus après ces techniques. Lawler *et al.* n'ont pas mis en évidence de différence entre les dosages obtenus à J12 d'un TEF ou d'un TEC d'un

embryon J3 [80]. De la même manière, Rejlic *et al*. n'ont également pas retrouvé de différence entre les dosages obtenus à J13 d'un TEF ou d'un TEC d'un blastocyste J5 [81]. A l'opposé, Sung *et al*. ont exposé un taux moyen d'hCG significativement plus élevé pour les TEC que pour les TEF à J12 et J14 de développement embryonnaire [82]. Il s'agissait d'embryons J3 ou J5. Les auteurs ont émis l'hypothèse d'un impact de la méthode de congélation, du milieu de culture embryonnaire ou de la cause de l'infertilité. Dans leur étude, le jour du transfert ou le nombre d'embryons n'expliquaient pas la différence, qui persistait après ajustement.

Le transfert de plusieurs embryons peut engendrer plusieurs situations : l'implantation d'aucun embryon, d'une partie des embryons ou bien de tous les embryons. Le taux d'hCG étant un marqueur de l'activité trophoblastique, celui-ci peut être plus élevé en cas de sacs gestationnels multiples. Dans l'étude d'Urbancsek *et al*., deux dosages de l'hCG étaient réalisés à 48 heures d'intervalle, entre 8 et 16 jours après le transfert d'un à quatre embryon J2 ou J3 [83]. Le dosage de l'hCG à J11 avait de bonnes capacités discriminantes dans la prédiction d'une grossesse évolutive singleton ou multiple. Dans certains cas de transferts multiples, il existe un phénomène de réduction embryonnaire spontanée dénommé « *vanishing twin syndrome* » décrit pour la première fois en 1945. Il peut survenir dans 10-30% des grossesses obtenues après AMP mais peut également concerner les grossesses spontanées multiples [84,85]. Il est plus fréquent au premier trimestre et peut se manifester par un saignement, ou bien par la disparition d'un sac gestationnel avec ou sans embryon initialement. Lorsque ce phénomène a lieu à partir du deuxième trimestre de grossesse, un suivi rapproché du fœtus vivant est nécessaire devant un risque augmenté de complications fœtales et néonatales [86]. Ce phénomène affecte le taux initial d'hCG plasmatique maternel et peut entrainer une cinétique plus lente que lors de grossesses gémellaires évolutives [85]. Nous avons donc décidé de nous limiter aux transferts mono-embryonnaires pour éviter ces biais.

Nous avons choisi de focaliser notre attention sur les embryons J2 car ils constituent la majorité des transferts réalisés dans notre centre : 87 % des transferts mono-embryonnaires sur la période étudiée (Figure 11). L'âge de l'embryon au moment du transfert influence le dosage de l'hCG. Kathiresan et *al*. ont retrouvé dans leur étude un taux significativement plus élevé d'hCG à J15 de développement embryonnaire après transfert d'embryon J5 que J3 [87].

On retrouve dans la littérature différentes possibilités quant à l'issue de grossesse étudiée, qui ne correspond pas toujours à l'obtention d'une naissance vivante ou non. Certaines équipes se limitent à la visualisation d'une GIU évolutive à l'échographie précoce vers 6 ou 8 SA, parfois 12 SA, tandis que d'autres concluent sur l'évolutivité à 20 SA. Dans notre centre d'AMP, une fois que l'évolutivité de la grossesse est confirmée à l'échographie vers 8 SA, le suivi des patientes

est délégué aux médecins généralistes, sage-femmes ou gynécologues impliqués dans le suivi de grossesse. L'équipe du centre se charge de récupérer le compte rendu de grossesse et d'accouchement. L'issue finale de la grossesse étant disponible et plus pertinente cliniquement, nous avons choisi comme repère la survenue ou non d'une naissance vivante. Ce choix entraine le classement de certaines FCT et IMG plus tardives dans le groupe « absence de naissance vivante » alors qu'elles auraient été catégorisées « grossesses évolutives » dans d'autres études. Notre population incluait deux FCT qui ont eu lieu avant 20 SA, ainsi que trois IMG dont deux avant 20 SA. Ainsi, une seule des 184 patientes aurait vu son issue de grossesses considérée différemment si l'issue avait été « grossesse évolutive à 20 SA ». Certaines études précisent qu'elles excluent les IMG qui sont des cas particuliers. Ces grossesses peuvent dans certains cas évoluer jusqu'au terme, en l'absence de l'intervention humaine. Ce choix d'issue de grossesse permet d'étendre les conclusions obtenues à la pratique en vie réelle, car l'objectif des couples n'est pas d'obtenir une grossesse évolutive mais une naissance vivante.

2.2 Limites

La première limite propre à cette étude est un biais de mesure lié à la réalisation des dosages dans des laboratoires différents, dont les kits d'analyse peuvent être distincts. L'utilisation du rapport des taux visait à s'affranchir de ce biais, en plus d'être une donnée intéressante analysée à part entière.

Le caractère rétrospectif permet de réduire la durée de l'étude au détriment de la qualité de certaines informations. Il existe un biais d'information induit par l'extraction des données de dossiers médicaux parfois incomplets. Le contrôle de certaines informations n'a pas pu être réalisé, comme la bonne reproduction, à la bonne date, des dosages d'hCG réalisés.

Le statut monocentrique de cette étude diminue la représentativité de cet échantillon sur la population cible.

Cette étude est également limitée par le faible effectif. Il a été nécessaire d'exclure 54 patientes qui n'avaient pas réalisé leur dosage à J14 précise malgré la prescription. Cela correspond à 22,6% des 238 patientes ayant un dosage d'hCG significatif après le transfert d'un seul embryon J2. Ces patientes avaient réalisé leur premier dosage entre J11 et J19. De manière similaire, 76 patientes n'avaient pas réalisé leur dosage à 48 heures, c'est-à-dire à J16. Ce décalage de date peut être lié à une indisponibilité de la patiente à la date requise, ou bien un laboratoire fermé pour cause de week-end ou jour férié. L'impatience associée à l'anxiété de la patiente peuvent également expliquer les dosages réalisés avant J14. Afin de ne pas réduire de manière trop conséquente la population incluse, nous avons fait le choix de travailler

dans une première partie avec la totalité des patientes ayant réalisé leur dosage à J14. La suite de l'étude a nécessité la création d'un sous-groupe n'intégrant que les patientes ayant réalisé les deux dosages espacés de 48 heures. Ces 108 patientes représentent 45% des femmes tombées enceintes après le transfert. Cette baisse de l'effectif entraine une diminution de la puissance de l'étude. Certaines équipes ont détourné l'hétérogénéité des dates de dosage dans leur population en utilisant des formules afin d'estimer le temps de doublement à partir de deux dosages espacés de plus de deux jours par exemple [83,88]. Ce sont des approches intéressantes qui permettent d'éviter l'exclusion d'un certain nombre de patientes, mais qui remplacent les données par des estimations pour évaluer les valeurs prédictives.

Par ailleurs ce faible effectif, en particulier dans le groupe « absence de naissance vivante » ne permettait pas d'envisager la réalisation d'analyse en sous-groupe selon l'issue précise. Il est en effet indispensable, en pratique clinique, de chercher à distinguer les suspicions de grossesses extra-utérines des autres issues présentant un risque moindre pour la patiente.

2.3 Forces de l'étude

La sélection rigoureuse des patientes est une des forces de cette étude. Le choix d'inclure uniquement des patientes ayant un transfert d'un seul embryon d'un âge précis limite la présence de facteurs de confusion potentiels qui auraient rendu l'interprétation des dosages observés plus difficile.

Les issues finales de grossesses étaient disponibles pour toutes les patientes. Cela a permis de raisonner sur un critère pertinent cliniquement, pour les soignants comme pour les couples : l'obtention d'une naissance vivante ou non.

Cette étude se démarque par son originalité à comparer des dosages réalisés dans des laboratoires différents, mais selon la même temporalité. Cela n'a pas entravé la possibilité d'obtenir des résultats significatifs comparables à ceux observés dans la littérature. Cette caractéristique, déjà citée comme une limite, peut être également perçue comme une force. Il s'agit d'une étude en vie réelle, qui permet de mieux se rapprocher des patientes pouvant réaliser leurs dosages dans le laboratoire de leur choix.

3 Comparaison à la littérature

3.1 Caractéristiques initiales

Les deux groupes définis par l'issue de la grossesse étaient comparables sur la plupart des caractéristiques recueillies sauf trois. Un antécédent de FCSP était retrouvé plus fréquemment parmi les patientes du groupe « absence de NV » que du groupe « NV ». Un antécédent de FCSP est effectivement un facteur de risque connu de survenue d'une nouvelle FCSP, qui correspond à l'issue majoritaire dans le groupe « absence de NV » [89].

L'infertilité évoluait depuis plus longtemps dans le groupe « absence de NV » que dans le groupe « NV ». Cette caractéristique maternelle est rarement renseignée dans les articles s'intéressant à un sujet similaire à celui de cette étude. La durée d'infertilité est cependant un facteur pronostique majeur de la réussite d'une prise en charge en AMP, pour les inséminations comme pour les FIV [90].

3.2 Seuil à J14

La comparaison des seuils déterminés dans cette étude avec ceux décrits dans la littérature est à nuancer devant la diversité des études existantes sur le sujet. Les différences concernent principalement la technique d'AMP, le jour de transfert, le nombre d'embryons, les modalités de dosage, et l'issue de grossesse utilisée. Le Tableau 9 a pour objectif de mettre en regard les seuils que nous avons déterminés à J14 et J16, ainsi que leurs paramètres statistiques, avec quelques résultats issus de la littérature.

La valeur seuil à J14 du transfert que nous avons déterminée dans le but de prédire la survenue d'une naissance vivante (205 UI/L) était proche de celle déterminée par Grin *et al.* : 211 UI/L, dont la sensibilité était similaire mais la spécificité inférieure [91]. Cette étude avait pour objectif de comparer TEF et TEC. Les grossesses singleton et multiples n'avaient pas été distinguées.

Elle était également comparable à celle choisie par Al Mamari *et al.* : 213 UI/L [92]. Il ne s'agissait pas d'un embryon J2 dans leur étude, mais d'un seul embryon J3 ou J5. Le dosage était réalisé à J16 post-ovulation, c'est-à-dire de vie embryonnaire, ce qui est identique à notre étude.

Notre seuil est 2,5 fois inférieur à celui de Lawler et al. qui était de 80 UI/L à J12 du transfert, soit deux jours plus tôt que notre date de dosage [80]. Cette différence peut être expliquée par leur choix de favoriser la sensibilité (94%) au détriment de la spécificité (53,4%).

Tableau 9. Comparaison avec les seuils déterminés et leurs paramètres statistiques dans la littérature

Auteurs	Méthode	Age embryon transféré	Nombre d'embryons	Date(s) dosage(s) après TEF	Issue de grossesse utilisée	Valeur seuil (U/L)	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	AUC
URBANCSEK *ET AL.* **[83]**	TEF	J2 ou J3	1 à 4	J11 (dosé ou calculé)	12 SA	**50**	75%	81%	50%	93%	/
CARMONA *ET AL.* **[11]**	TEF	J3	1	J12-13 (puis J+7)	12 SA	**72**	70%	80%	/	/	0,76
POIKKEUS *ET AL.* **[84]**	TEF et TEC	J2	1 à 3	J12	22 SA	**76**	80%	82%	87%	74%	/
SUNG *ET AL.* **[82]**	TEF et TEC[1]	J3 / J5	1 à 3	J9 / J6 J11 / J8[2]	NV	**40,5**[3] **104,5**[3]	75,2% 80,3%	72,6% 74,1%	79% 81%	68% 73%	0,813 0,850
LAWLER *ET AL.* **[80]**	TEF et TEC[1]	J3	1 à 3	J12	NV	**80**[3]	94%	53,4%	80%	/	0,880
GRIN *ET AL.* **[91]**	TEF et TEC[1]	J2 ou 3	1 à 3	J14 J16	NV	**211**[3] **440**[3]	84% 86%	76% 72,5%	/	/	0,864 0,872
AL MAMARI *ET AL.* **[92]**	TEF	J3 / J5	1	J11/J13[2]	NV	**213**	80%	71%	76%	76%	0,828
Cette étude	TEF	J2	1	J14 J16	NV	**205** **324**	83% 91%	86% 81%	93% 92%	69% 79%	0,889 0,896

1 : les résultats sont présentés pour les TEF

2 : Les auteurs se sont basés sur le nombre de jours après l'ovulation pour prévoir la date de dosage (J12 et J14 post ovulation pour Sung *et al*, J16 pour Al Mamari *et al.*)

3 : Pas d'ajustement sur les grossesses multiples

3.3 Caractéristiques et complications obstétricales et néonatales

Nous avons retrouvé initialement une différence qui semblait statistiquement significative du taux moyen d'hCG à J14 selon la survenue ou non d'une MAP ou d'une naissance prématurée. Dans les deux cas, le taux moyen était significativement plus haut dans le groupe de patientes indemnes de la complication. Cependant, le calcul de l'OR et de l'AUC de la courbe ROC n'ont finalement pas retrouvé de lien statistique entre la survenue d'une MAP ou d'une naissance prématurée, et la valeur de l'hCG. De plus, nous n'avons pas observé de corrélation entre le terme à l'accouchement et le taux d'hCG à J14. L'interprétation de ces résultats est limitée par le faible nombre de cas retrouvés.

Dans une étude s'interrogeant sur la valeur prédictive du dosage de l'hCG à J11 du transfert d'un blastocyste, Xiong *et al* ont divisé les patientes en deux groupes selon le taux mesuré [93]. Il n'y avait pas de différence observée entre les groupes pour le terme et la prématurité, ainsi que pour la voix d'accouchement, le poids de naissance, l'admission en soins intensifs du nouveau-né.

De nombreuses hypothèses sont cependant formulées et testées quant au lien entre taux d'hCG précoce et pathologies d'origine placentaire, en particulier la pré-éclampsie. La cinétique de l'hCG reflèterait la différenciation trophoblastique précoce et la placentation, et pourrait potentiellement prédire son développement ultérieur [94]. Les résultats ne sont pas encore concluants sur l'existence d'un caractère pronostique intéressant en pratique clinique de l'observation précoce de l'hCG [94,95].

La réalisation d'études ultérieures, à propos de la recherche d'une association entre le taux d'hCG très précoce et la survenue d'une complication obstétricale, verra son application potentielle limitée aux grossesses obtenues par AMP. La réalisation en routine de dosages aussi proches de la date de conception serait très difficile à mettre en œuvre pour la majorité des femmes devenant enceintes spontanément.

3.4 Seuil à J16 et cinétique déterminés dans le sous-groupe

Nous avons déterminé, dans ce sous-groupe, un seuil d'hCG à J16 égal à 324 UI/L, optimisant la sensibilité et la spécificité afin de discriminer les grossesses aboutissant à une naissance vivante des autres grossesses. La comparaison avec les seuils décrits dans la littérature est limitée par le faible nombre d'études ayant réalisé un dosage à J16 d'un transfert embryonnaire. Une étude cherchant à comparer TEF et TEC avait fixé le seuil discriminant pour la prédiction de l'issue de grossesse à 440 UI/L à J16 du transfert [91]. Cette valeur semble largement

supérieure mais le nombre moyen d'embryon transféré était égal 2, ce qui peut expliquer cette différence. Les performances statistiques de ce seuil ne prennent pas en compte la valeur dosée à J14, mais la valeur à J16 seule. Elles semblent proches de celle du seuil déterminé pour J14 (Tableau 9). Nous n'avons pas réalisé de test statistique pour les comparer.

Ce seuil présente un intérêt clinique limité puisqu'en pratique le dosage réalisé à J16 fait habituellement suite à un premier dosage et qu'il est interprété en fonction de celui-ci.

Les résultats observés à propos de la valeur moyenne du rapport des taux d'hCG entre J16 et J14 sont cohérents avec ce qui était attendu. Le taux avait en moyenne « plus que doublé » chez les patientes ayant obtenu in fine une naissance vivante, alors qu'il s'était multiplié par 1,8 en moyenne dans l'autre groupe. Il est nécessaire de nuancer ces valeurs avec l'observation des valeurs extrêmes ainsi que des espaces interquartiles qui se superposent.

L'AUC mesurée pour la courbe ROC du rapport des taux J16/J14 est inférieure à celles des taux d'hCG seuls (0,723 contre 0,889 pour J14), ce qui évoque une capacité discriminante plus faible. Cela suggère donc que le taux d'hCG à J14 est plus informatif que la cinétique entre J14 et J16.

Dans la Figure 20, nous avons appliqué les seuils définis pour J14 et le rapport entre J16 et J14 à notre sous-groupe. La lecture de cette figure et du tableau qui l'accompagne suggère que l'analyse de la cinétique a un intérêt plus marqué, dans la prédiction de l'issue de la grossesse, lorsque le taux à J14 est inférieur au seuil quand dans le cas inverse. Par exemple, en cas de taux inférieur à 205 UI/L, le pourcentage de naissances vivantes passait de 37,8% à 20,8% si la cinétique était inférieure à 2, ou à 57,1% si elle était supérieure.

3.5 Modèle de prédiction

Un modèle prédictif en AMP est défini par Arvis *et al.* comme « une expression mathématique combinant des variables prédictives ou indicateurs : l'attribution d'une valeur à ces variables, pour un patient donné et à un instant donné, aboutit à une estimation de la probabilité d'une grossesse » [79]. Le but est de fournir une information objective sur la probabilité de concevoir d'un couple rencontrant des difficultés, mais chez qui persiste une chance de grossesse spontanée. Quelques modèles ont été développés dans d'autres pays, mais peu ont franchi les trois étapes nécessaires au développement d'un modèle prédictif résumées dans la Figure 24.

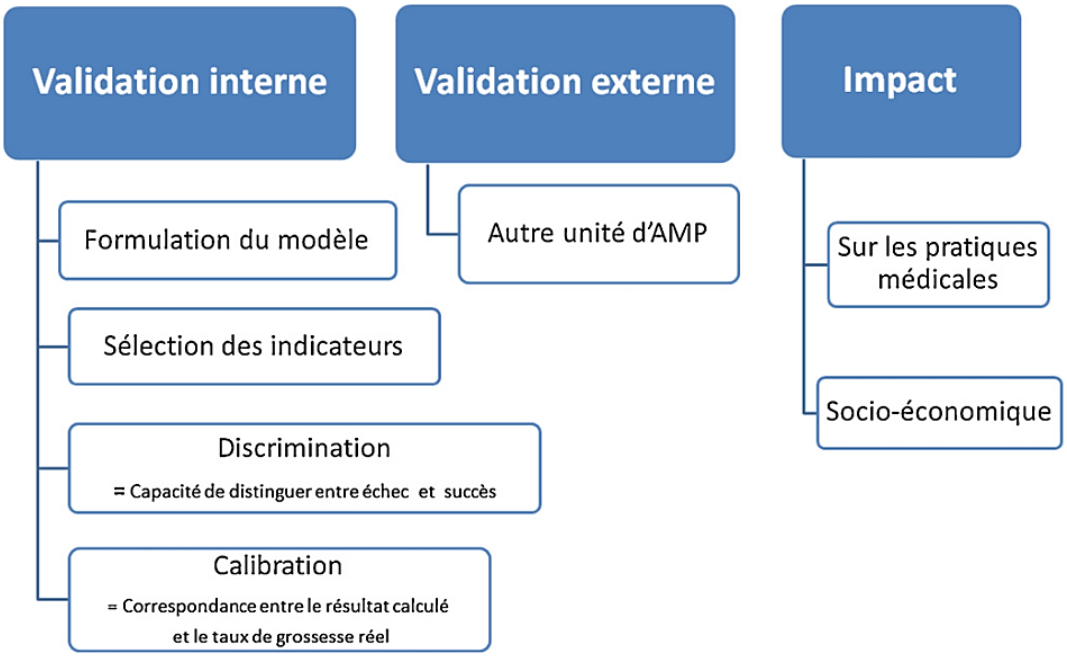


Figure 24. Les étapes de la création d'un modèle prédictif en AMP (d'après [79])

Dans notre étude, l'objectif était différent et de moindre ampleur. Nous cherchions à déterminer la probabilité qu'une grossesse obtenue par le transfert d'un seul embryon J2 aboutisse, ou non, à une naissance vivante. Nous sommes partis de deux indicateurs (taux d'hCG à J14 et cinétique à 48 heures) dans une population précise, pour lesquels nous avons déterminé des seuils et leurs paramètres statistiques. A l'aide d'un logiciel de statistiques en ligne, nous avons généré un modèle de prédiction qui peut être chargé sur le site correspondant et utilisé avec de nouvelles valeurs. Le résultat affiché est la probabilité que la grossesse ne donne pas une naissance vivante, exprimé en pourcentage avec son intervalle de confiance.

Arvis *et al.* expliquent que les outils essentiels de la validation d'un modèle sont la discrimination et la calibration [79].

La discrimination correspond ici à la capacité de distinguer les couples qui auront une naissance vivante de ceux qui n'en auront pas. Elle exprime graphiquement la sensibilité et la spécificité du modèle par une surface sous une courbe, l'AUC. Avec une AUC entre 0,8 et 0,9, la discrimination de notre modèle peut être considérée bonne.

La calibration a pour but de comparer les taux de naissance vivante calculés par le modèle pronostique et ceux observés dans la réalité. Elle s'exprime par une courbe de calibration, qui permet de visualiser la proportion de patientes observées n'ayant pas de NV (axe des ordonnées) pour lesquels la probabilité prédite de ne pas avoir de NV est égale à la valeur de l'axe des abscisses. Elle reflète un degré de concordance. Dans l'idéal, la courbe colorée doit se juxtaposer à la diagonale, et les points situés à intervalle régulier.

La courbe de calibration de notre modèle a été représentée sur la Figure 22. On observe sur cette courbe de calibration une juxtaposition partielle de la courbe colorée à la diagonale. En revanche, les points ne sont pas situés à intervalle régulier et les écarts types sont larges. Il n'est donc pas possible de conclure à la validation interne de ce modèle. Il parait donc nécessaire et intéressant de réaliser des études prospectives et intégrant un effectif plus important, afin d'affiner les critères à intégrer au modèle.

D'autres équipes ont déjà eu cette idée et cherché à développer un modèle prédictif. Devant les questions récurrentes des patientes sur les forums quant à l'interprétation de leur dosage (Figure 25, en annexe), le site fiv.fr, créé par un couple ayant vécu un parcours d'AMP, a exposé un outil d'aide à l'interprétation du taux d'hCG. Dénommé « calculette d'évolution du taux beta hCG » (Figure 26, en annexe), il se base sur deux dosages de l'hCG, le délai entre l'ovulation et le dosage (en jours), et le délai entre les deux (en heures). Aucune information sur la technique d'AMP n'est prise en compte. On obtient la cinétique observée, la cinétique estimée sur deux jours, ainsi que l'évolution des taux observés sur une courbe de référence. Les références de cet outil et de ces courbes ne sont pas mentionnées. Nous avons tenté de les obtenir, mais nous n'avons pas eu de réponse à notre demande.

4 Perspectives

Cette étude va dans le sens des résultats de certains des travaux présentés, en rapportant une valeur prédictive satisfaisante et intéressante du dosage de l'hCG réalisé après une FIV, malgré la particularité liée aux différences de laboratoire.

Bien qu'il ne soit qu'une ébauche non encore aboutie, le modèle de prédiction créé s'intègre dans une dynamique de médecine prédictive qui vit un essor depuis quelques années. Le modèle idéal nécessiterait certainement de prendre en compte la technique d'AMP, le nombre et l'âge des embryons transférés, avec l'espoir d'une valeur prédictive fiable dès le renseignement d'un seul dosage. Il est possible que d'autres facteurs soient également à prendre en compte, comme l'âge ou l'IMC.

Des études futures sur le sujet ont donc leur place. Il faudrait favoriser des recherches prospectives avec un recueil exhaustif des caractéristiques des patientes et un protocole précis de dosage de l'hCG. Il est indispensable d'identifier les facteurs de confusion potentiels et de les prendre en compte dans une analyse multivariée.

Conclusion

La prédiction de l'issue d'une grossesse obtenue par AMP est un sujet récurrent d'articles scientifiques. Il suscite la curiosité des médecins, appuyée par la demande des patientes qui projettent leurs espoirs dans ces résultats. L'hCG est le marqueur qui a été le plus étudié dans ce contexte. Dans la littérature, la majorité des études s'intéressant à la valeur prédictive de cette hormone requièrent des dosages réalisés dans le même laboratoire.

Cette étude s'est intéressée à la valeur pronostique de l'hCG sur l'issue de grossesse, chez les patientes enceintes après le transfert d'un seul embryon J2 suite à une FIV, selon les modalités de prise en charge du centre d'AMP du CHU de Rouen. Nous sommes parvenus à des résultats comparables à ceux publiés dans la littérature.

Les patientes ayant obtenu une naissance vivante avaient un taux d'hCG plus élevé à J14 que les patientes dont la grossesse n'a pas abouti à une naissance vivante. Un taux supérieur ou égal à 205 UI/L avait une valeur prédictive sur l'issue de grossesse de 93%. Ce dosage ne nous permettait pas de prédire la survenue d'une complication obstétricale.

Lorsque l'on ajoutait à ce premier taux à J14, une cinétique à 48 heures supérieure à 2, on obtenait une probabilité de naissance vivante de 94,3%.

Ces informations sur le dosage à J14 du transfert embryonnaire et la cinétique 48 heures plus tard nous ont permis de créer un modèle de prédiction de l'obtention ou non d'une naissance vivante. Ce modèle nécessiterait d'être complété par d'autres études multivariées et plus approfondies, afin de déterminer s'il est nécessaire de prendre en compte d'autres facteurs, puis d'être validé par des études prospectives. Néanmoins, il représente une première ébauche de ce qui pourrait devenir un outil de prédiction intéressant, à disposition des soignants, pour améliorer l'accompagnement des patientes enceintes en attendant leur première échographie.

Liste des tables

Tableau 1. Caractéristiques clinico-biologiques des patientes incluses, pour toute la population et selon l'issue de la grossesse 58

Tableau 2. Comparaison du dosage de l'hCG plasmatique moyenne (±ecart-type) à J14 en fonction du sous-groupe de l'issue « absence de NV » 62

Tableau 3. Caractéristiques obstétricales et néonatales à l'accouchement 63

Tableau 4. Analyse univariée des issues obstétricales et périnatales en fonction du taux moyen d'hCG à J14. 66

Tableau 5. Corrélation entre les caractéristiques quantitatives et le taux d'hCG à J14 67

Tableau 6. Modèle de régression logistique visant à prédire la survenue d'une MAP et d'un accouchement prématuré à partir du taux d'hCG à J14 67

Tableau 7. Analyse descriptive du taux d'hCG à J14, J16 (Moyenne (±écart-type) et de la cinétique selon l'issue de la grossesse 70

Tableau 8. Régression logistique visant à prédire la survenue ou non d'une naissance vivante 73

Tableau 9. Comparaison avec les seuils déterminés et leurs paramètres statistiques dans la littérature 80

Tableau 10. Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques des patientes selon le taux d'hCG à J14 96

Tableau 11. Caractéristiques clinico-biologiques des patientes incluses, pour toute la population ayant réalisé également un dosage à J16 et selon l'issue de la grossesse 97

Liste des figures

Figure 1. Le test d'Aschheim-Zondek (rapporté dans [18]) 20

Figure 2. Structure tridimensionnelle de l'hCG) (d'après [20]) 21

Figure 3. Représentation schématique des premières étapes du développement placentaire humain (rapporté dans [25]) 23

Figure 4. Concentrations usuelles de l'hCG totale sérique pendant la grossesse, en semaines de grossesse (d'après [30]) 25

Figure 5. Evolution du taux d'hCG plasmatique au cours de la grossesse (d'après [31]) 26

Figure 6. Principe de fonctionnement d'un test urinaire de grossesse (d'après [38]) 30

Figure 7. Utilisation clinique des dosages d'hCG et de ses forme moléculaires (d'après [29]). 31

Figure 8. Echographies de grossesses débutantes [51] 34

Figure 9. Délais nécessaires pour affirmer une grossesse arrêtée en cas de grossesse d'évolutivité incertaine à l'échographie endovaginale, issus des recommandations françaises [41] 35

Figure 10. Part des enfants nés après AMP en 2019 selon les techniques d'AMP quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons (N=27 063) [2] 38

Figure 11. Flowchart 55

Figure 12. Répartition des issues de grossesse (N=184) 56

Figure 13. Répartition de l'origine de l'infertilité dans les couples 59

Figure 14. Diagramme en boite à moustache de la distribution de la valeur de l'hCG plasmatique en UI/L dosé 14 jours après le transfert embryonnaire en fonction de l'issue de la grossesse 61

Figure 15. Courbe ROC (Receiver operating characteristic) pour la prédiction d'une naissance vivante ou non à partir du dosage de l'hCG à J14 du transfert embryonnaire. ... 65

Figure 16. Courbe ROC visant à prédire la survenue d'une MAP à partir du taux d'hCG à J14. 67

Figure 17. Courbe ROC visant à prédire la survenue d'un accouchement < 37 SA à partir du taux d'hCG à J14 68

Figure 18. Courbe ROC du dosage de l'hCG à J16 pour prédire l'issue « naissance vivante » ou « absence de naissance vivante »....70

Figure 19. Courbe ROC du rapport de la cinétique de l'hCG entre J16 et J14 pour prédire l'issue de la grossesse....71

Figure 20. Distribution des issues de grossesse selon des groupes définis par la valeur seuil à J14 et le rapport J16/J14 (N=108)....72

Figure 21.Courbe ROC de la performance du modèle prédictif....73

Figure 22. Courbe de calibration du modèle prédictif créé....74

Figure 23. Capture d'écran d'un essai du modèle prédictif créé....74

Figure 24. Les étapes de la création d'un modèle prédictif en AMP (d'après [79])....83

Figure 25. Exemples de messages partagés par les patientes à propos de leur dosage d'hCG, sur un site dédié à la FIV....99

Figure 26. « Calculette d'évolution du taux d'hCG » proposée par https://www.fiv.fr/calculette-taux-hcg/....100

Références

1. Hamamah S, Berlioux S. Rapport sur les causes d'infertilité - Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. Ministère des solidarités et de la santé; 2022 févr p. 137.

2. Agence de la biomédecine [Internet]. [Page consultée le 13 févr 2022]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite

3. Hammarberg K, Astbury J, Baker HWG. Women's experience of IVF: a follow-up study. Hum Reprod. 1 févr 2001;16(2):374-83.

4. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. Reprod Biol Endocrinol RBE. 12 avr 2015;13:30.

5. Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? Curr Opin Obstet Gynecol. juin 2010;22(3):202-7.

6. Tummers P, De Sutter P, Dhont M. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. Hum Reprod Oxf Engl. août 2003;18(8):1720-3.

7. Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, Toner J, Jeng G. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. Obstet Gynecol. mai 2003;101(5 Pt 1):959-67.

8. Shamonki MI, Frattarelli JL, Bergh PA, Scott RT. Logarithmic curves depicting initial level and rise of serum beta human chorionic gonadotropin and live delivery outcomes with in vitro fertilization: an analysis of 6021 pregnancies. Fertil Steril. mai 2009;91(5):1760-4.

9. Kim SK, Kim H, Oh S, Lee JR, Jee BC, Kim SH. Development of a novel nomogram for predicting ongoing pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. Obstet Gynecol Sci. nov 2018;61(6):669-74.

10. Yamashita T, Okamoto S, Thomas A, MacLachlan V, Healy DL. Predicting pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer using estradiol, progesterone, and human chorionic gonadotropin β-subunit. Fertil Steril. févr 1989;51(2):304-9.

11. Carmona F, Balasch J, Creus M, Fábregues F, Casamitjana R, Cívico S, et al. Early Hormonal Markers of Pregnancy Outcome After In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. J Assist Reprod Genet. déc 2003;20(12):521-6.

12. Heiner JS, Kerin JF, Schmidt LL, Wu TCJ. Can a single, early quantitative human chorionic gonadotropin measurement in an in vitro fertilization-gamete intrafallopian transfer program predict pregnancy outcome? *. Fertil Steril. 1 août 1992;58(2):373-7.

13. Kuo J, Patel N, Sarajari S, Wu TC, Decherney AH. Single Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β-hCG) Value as a Predictor of Pregnancy Outcome for In Vitro Fertilization (IVF) Cycles. Fertil Steril. 1 sept 2005;84:S289-90.

14. Lambers MJ, van Weering HGI, van't Grunewold MS, Lambalk CB, Homburg R, Schats R, et al. Optimizing hCG cut-off values: a single determination on day 14 or 15 is sufficient

for a reliable prediction of pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. juill 2006;127(1):94-8.

15. McCoy TW, Nakajima ST, Bohler HC. Age and a single day-14 beta-HCG can predict ongoing pregnancy following IVF. Reprod Biomed Online. juill 2009;19(1):114-20.

16. Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) : structure, sécrétion, physiologie et intérêts cliniques [Internet]. [Page consultée le 22 févr 2022]. Disponible sur: https://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/hCG_gonadotrophine_chorionique_humaine.html

17. Evans HM, Simpson ME. ASCHHEIM-ZONDEK Test for pregnancy - Its present status. Calif West Med. mars 1930;32(3):145-8.

18. Olszynko-Gryn J. The demand for pregnancy testing: The Aschheim–Zondek reaction, diagnostic versatility, and laboratory services in 1930s Britain. Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci. 1 sept 2014;47:233-47.

19. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. Hum Reprod Update. 1 déc 2006;12(6):769-84.

20. Combarnous Y. Structure et relations structure-activité des hormones folliculo-stimulantes recombinantes humaines. médecine/sciences. 1999;15(2):167.

21. Pidoux G. Implication d'une forme d'hCG anormale et de son récepteur (R-LH/CG) dans le développement placentaire lors d'une grossesse associée à une trisomie 21 [Thèse de doctorat]. [Paris]: Université Paris Diderot - Paris 7; 2006.

22. Cole LA. hCG, the wonder of today's science. Reprod Biol Endocrinol. 28 mars 2012;10:24.

23. Fournier T. Chapter 1.4 - Human chorionic gonadotropin: Different origins, glycoforms, and functions during pregnancy. In: Cole LA, Butler SA, éditeurs. 100 Years of Human Chorionic Gonadotropin [Internet]. Elsevier; 2020 [Page consultée le 17 mai 2022]. p. 31-43. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128200506000047

24. Tal R, Taylor HS. Endocrinology of Pregnancy. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [Page consultée le 27 juin 2022]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278962/

25. Tsatsaris V, Fournier T, Malassiné A, Evain-Brion D. Chapitre 1 - La placentation humaine. In: Marpeau L, éditeur. Traité d'obstétrique [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2010 [Page consultée le 18 juin 2022]. p. 3-13. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294071430500019

26. Wang R, Chen L, Wang X, Liu Y. Association between serum beta-human chorionic gonadotropin and inflammation, oxidative stress in pregnancy-induced hypertension. Microvasc Res. mai 2021;135:104130.

27. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale. Haute Autorité de Santé; 2017 p. 342. (Recommandations en Santé Publique).

28. Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β-hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol. 2016;36(2):178-82.

29. Bidart JM. L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et ses formes moléculaires. Immuno-Anal Biol Spéc. 1 janv 1995;10(6):341-6.

30. Caquet R. hCG (hormone chorionique gonadotrope) et β-hCG. Prolans B. In: 250 Examens de Laboratoire en pratique courante (Treizième édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [Page consultée le 20 juin 2022]. p. 229-31. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229476426400002X

31. Lansac J, Cornuau M. Chapitre 3 - Dosages biologiques en gynécologie. In: Gynecologie pour le Praticien (Neuvième Édition). Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. p. 39-52.

32. Lohstroh PN, Overstreet JW, Stewart DR, Nakajima ST, Cragun JR, Boyers SP, et al. Hourly human chorionic gonadotropin secretion profiles during the peri-implantation period of successful pregnancies. Fertil Steril. juin 2007;87(6):1413-8.

33. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the Survival of Early Pregnancy. N Engl J Med. 8 nov 2001;345(19):1400-8.

34. Borys JM. L'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire [Internet]. REVUE GENESIS. [Page consultée le 12 juill 2022]. Disponible sur: https://www.revuegenesis.fr/lhyperthyroidie-gestationnelle-transitoire/

35. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. Clin Biochem. 1 juill 2004;37(7):549-61.

36. Urofrance | Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs germinales du testicule - Urofrance [Internet]. [Page consultée le 16 mai 2022]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2018-2020-tumeurs-germinales-du-testicule/

37. Montagnana M, Trenti T, Aloe R, Cervellin G, Lippi G. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. Clin Chim Acta. 17 août 2011;412(17):1515-20.

38. Lacroix I, Raverot V, Gauchez AS. Le point sur les dosages de l'hormone gonadotrophine chorionique : lequel prescrire pour quelle prise en charge ? Médecine Nucl. 1 mai 2019;43(3):267-9.

39. Massart C, Le Pogamp C, Mention JE, Grall JY, Toulouse R, Nicol M. Application of a rapid serum beta-hCG assay in the early diagnosis of the ectopic pregnancies. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1981;10(7):675-81.

40. Cole LA, Kardana A. Discordant results in human chorionic gonadotropin assays. Clin Chem. févr 1992;38(2):263-70.

41. Lavoué V, Huchon C, Deffieux X, Voltzenlogel MC, Vandenbroucke L, Levêque J. Recommandations françaises pour les critères diagnostiques d'arrêt de grossesse au premier trimestre et stratégie de prise en charge des patientes présentant une menace de

fausse couche ou une grossesse arrêtée (hors évacuation utérine). J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2014;43(10):776-93.

42. OVITRELLE 250 µg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [Page consultée le 10 août 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/ovitrelle-250-g-sol-inj-en-stylo-preremplI-108408.html

43. Billaud S, Coulot D, Faure S. Les tests de grossesse : quelle valeur ajoutée pour la dispensation officinale ? Actual Pharm. 1 déc 2015;54(551, Supplement):13-20.

44. El Hage L, Hatipoglu B. Elevated hCG can be a benign finding in perimenopausal and postmenopausal women. Cleve Clin J Med. 2 nov 2021;88(11):635-9.

45. Cole LA, Khanlian SA, Muller CY. Detection of perimenopause or postmenopause human chorionic gonadotropin: an unnecessary source of alarm. Am J Obstet Gynecol. mars 2008;198(3):275.e1-7.

46. Cole LA, Butler SA. 100 Years of Human Chorionic Gonadotropin: Reviews and New Perspectives. Elsevier; 2020. 358 p.

47. Soni S, Menon MC, Bhaskaran M, Jhaveri KD, Molmenti E, Muoio V. Elevated human chorionic gonadotropin levels in patients with chronic kidney disease: Case series and review of literature. Indian J Nephrol. nov 2013;23(6):424-7.

48. Tait B. Interference in Immunological Methods of Pregnancy Testing by Promethazine. Med J Aust. 1971;2(3):126-9.

49. Salomon LJ. Comment déterminer la date de début de grossesse ? J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 déc 2011;40(8):726-33.

50. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. Radiology. févr 1992;182(2):501-5.

51. Bourgeot P, Robert Y. Échographie du premier trimestre. EMC - Radiol. 1 févr 2004;1(1):68-97.

52. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. Obstet Gynecol. juill 2004;104(1):50-5.

53. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. Fertil Steril. 1 août 2006;86(2):454-9.

54. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. Fertil Steril. janv 2012;97(1):101-106.e2.

55. Kadar N, Romero R. Observations on the log human chorionic gonadotropin-time relationship in early pregnancy and its practical implications. Am J Obstet Gynecol. juill 1987;157(1):73-8.

56. Chung K, Sammel MD, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Castelbaum AJ, et al. Defining the rise of serum HCG in viable pregnancies achieved through use of IVF. Hum Reprod. 1 mars 2006;21(3):823-8.

57. Chung K, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Ratcliffe SJ, Castelbaum AJ, et al. Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. Fertil Steril. 1 déc 2006;86(6):1634-41.

58. Sutton-Riley JM, Khanlian SA, Byrn FW, Cole LA. A single serum test for measuring early pregnancy outcome with high predictive value. Clin Biochem. juill 2006;39(7):682-7.

59. Hauzman E, Fedorcsák P, Klinga K, Papp Z, Rabe T, Strowitzki T, et al. Use of serum inhibin A and human chorionic gonadotropin measurements to predict the outcome of in vitro fertilization pregnancies. Fertil Steril. 1 janv 2004;81(1):66-72.

60. Coddington CC, Sinosich MJ, Boston EG, Bartko JJ, Hodgen GD. Pregnancy-associated protein-A does not improve predictability of pregnancy success or failure over human chorionic gonadotropin levels in early normal and abnormal pregnancy. Fertil Steril. nov 1989;52(5):854-7.

61. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med. 28 juill 1988;319(4):189-94.

62. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. Lancet Lond Engl. 1 mai 2021;397(10285):1658-67.

63. Wilcox AJ, Treloar AE, Sandler DP. Spontaneous abortion over time: comparing occurrence in two cohorts of women a generation apart. Am J Epidemiol. oct 1981;114(4):548-53.

64. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 24 juin 2000;320(7251):1708-12.

65. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. Hum Reprod Oxf Engl. févr 2004;19(2):272-7.

66. Marchand E, Poncelet C, Carbillon L, Pharisien I, Tigaizin A, Chanelles O. Les grossesses issues de l'assistance médicale à la procréation se compliquent-elles plus que les grossesses spontanées ? Étude rétrospective sur six ans. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 oct 2011;40(6):522-8.

67. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet Gynecol. mars 2004;103(3):551-63.

68. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. Obstet Gynecol. nov 2005;106(5 Pt 1):1039-45.

69. Allard MA, Séjourné N, Chabrol H. Vécu des différentes étapes d'un processus de fécondation in vitro (FIV). Gynécologie Obstétrique Fertil. 1 oct 2007;35(10):1009-14.

70. Goëb JL, Férel S, Guetta J, Dutilh P, Dulioust E, Guibert J, et al. Vécus psychologiques des démarches d'assistance médicale à la procréation☆. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 1 nov 2006;164(9):781-8.

71. Lande Y, Seidman DS, Maman E, Baum M, Hourvitz A. Why do couples discontinue unlimited free IVF treatments? Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. mars 2015;31(3):233-6.

72. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? a cohort study. Fertil Steril. 1 févr 2004;81(2):258-61.

73. Cesta CE, Johansson ALV, Hreinsson J, Rodriguez-Wallberg KA, Olofsson JI, Holte J, et al. A prospective investigation of perceived stress, infertility-related stress, and cortisol levels in women undergoing in vitro fertilization: influence on embryo quality and clinical pregnancy rate. Acta Obstet Gynecol Scand. mars 2018;97(3):258-68.

74. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 28 janv 2015;5(1):e006592.

75. Yong P, Martin C, Thong J. A comparison of psychological functioning in women at different stages of in vitro fertilization treatment using the mean affect adjective check list. J Assist Reprod Genet. nov 2000;17(10):553-6.

76. Auger J, Jouannet P, Eustache F. Another look at human sperm morphology. Hum Reprod Oxf Engl. janv 2016;31(1):10-23.

77. Delabaere A, Huchon C, Lavoue V, Lejeune V, Iraola E, Nedellec S, et al. Standardisation de la terminologie des pertes de grossesse : consensus d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2014;43(10):756-63.

78. Massoud M, Duyme M, Fontanges M, Combourieu D. Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège français d'échographie fœtale (CFEF). J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 janv 2016;45(1):80-5.

79. Arvis P, Guivarc'h-Levêque A, Varlan E, Colella C, Lehert P. Les modèles prédictifs de grossesse en AMP. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 févr 2013;42(1):12-20.

80. Lawler CC, Budrys NM, Rodgers AK, Holden A, Brzyski RG, Schenken RS. Serum beta human chorionic gonadotropin levels can inform outcome counseling after in vitro fertilization. Fertil Steril. 1 août 2011;96(2):505-7.

81. Reljič M, Knez J, Vlaisavljević V. Human chorionic gonadotropin levels are equally predictive for pregnancy outcome after fresh and vitrified-warmed blastocyst transfer. J Assist Reprod Genet. nov 2013;30(11):1459-63.

82. Sung N, Kwak-Kim J, Koo HS, Yang KM. Serum hCG-β levels of postovulatory day 12 and 14 with the sequential application of hCG-β fold change significantly increased predictability of pregnancy outcome after IVF-ET cycle. J Assist Reprod Genet. sept 2016;33(9):1185-94.

83. Urbancsek J, Hauzman E, Fedorcsák P, Halmos A, Dévényi N, Papp Z. Serum human chorionic gonadotropin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization. Fertil Steril. 1 sept 2002;78(3):540-2.

84. Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. Hum Reprod Oxf Engl. juill 2002;17(7):1901-5.

85. Zamani Z, Parekh U. Vanishing Twin Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Page consultée le 6 août 2022]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563220/

86. Yan J, Guan Y, Fan H, Mu M, Sun S, Geng W, et al. Neonatal outcomes of singleton live births with vanishing twin syndrome following double embryos transfer in assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. J Ovarian Res. 20 juill 2019;12:67.

87. Kathiresan ASQ, Cruz-Almeida Y, Barrionuevo MJ, Maxson WS, Hoffman DI, Weitzman VN, et al. Prognostic value of beta-human chorionic gonadotropin is dependent on day of embryo transfer during in vitro fertilization. Fertil Steril. déc 2011;96(6):1362-6.

88. Wu Y, Liu H. Possibility of live birth in patients with low serum β-hCG 14 days after blastocyst transfer. J Ovarian Res. 12 nov 2020;13(1):132.

89. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, Delabaere A, et al. Pertes de grossesse : recommandations pour la pratique clinique – Texte court. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 déc 2014;43(10):918-28.

90. Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Reyftmann L, Hedon B, Dechaud H. Infertilité du couple : de l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 janv 2009;38:F9-18.

91. Grin L, Indurski A, Leytes S, Rabinovich M, Friedler S. Trends in primeval β-hCG level increment after fresh and frozen-thawed IVF embryo transfer cycles. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. mars 2019;35(3):261-6.

92. Al Mamari N, Al Zawawi N, Khayat S, Badeghiesh A, Son WY, Dahan MH. Revisiting serum β-hCG cut-off levels and pregnancy outcomes using single embryo transfer. J Assist Reprod Genet. nov 2019;36(11):2307-13.

93. Xiong F, Li G, Sun Q, Chen P, Wang Z, Wan C, et al. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies according to initial maternal serum HCG concentrations after vitrified-warmed single blastocyst transfer. Reprod Biomed Online. mars 2019;38(3):455-64.

94. Morse CB, Barnhart KT, Senapati S, Sammel MD, Prochaska EC, Dokras A, et al. Association of the very early rise of human chorionic gonadotropin with adverse outcomes in singleton pregnancies after in vitro fertilization. Fertil Steril. 1 mai 2016;105(5):1208-1214.e3.

95. Åsvold BO, Vatten LJ, Tanbo TG, Eskild A. Concentrations of human chorionic gonadotrophin in very early pregnancy and subsequent pre-eclampsia: a cohort study. Hum Reprod. 1 juin 2014;29(6):1153-60.

96. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertens Dallas Tex 1979. mai 2009;53(5):812-8.

Annexes

Tableau 10. Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques des patientes selon le taux d'hCG à J14

Moyenne (écart-type) ou n(%)	**Taux d'hCG à J14**		
	≥ 205 UI/L	**< 205 UI/L**	**P**
	N=114	**N=70**	
Age de la femme (années)	30.8 (3.76)	30.8 (4.71)	0,96
IMC (kg/m2) (n=180)	23.9 (4.24)	25.3 (4.32)	**0,037**
Tabagisme (n=171)			
Jamais	69 (64%)	47 (73%)	0,41
Actif	28 (26%)	14 (22%)	-
Ancien	10 (9.3%)	3 (4.7%)	-
Antécédents gynéco-obstétricaux			
Nulligeste	51 (45%)	29 (41%)	0,66
Nullipare	72 (63%)	41 (59%)	0,53
Antécédent de FCS	26 (23%)	19 (27%)	0,51
≥ 3 FCS	3 (2.6%)	4 (5.7%)	0,43
Antécédent de GEU	7 (6.1%)	5 (7.1%)	0,77
Antécédent de MFIU	1 (0.88%)	2 (2.9%)	0,56
Statut ovulatoire (n=161)			
Ovulation normale	68 (64%)	26 (48%)	0,27
Anovulation centrale	2 (1.9%)	2 (3.7%)	-
Dysovulation	23 (21%)	14 (26%)	-
OPK	9 (8.4%)	6 (11%)	-
Insuffisance ovarienne	5 (4.7%)	6 (11%)	-
Anomalie de la réserve ovarienne (n=119)	23 (28%)	9 (24%)	0,70
Présence d'endométriose (n=169)	32 (29%)	16 (27%)	0,71
Atteinte tubaire (n=130)	31 (41%)	12 (22%)	0,065
Infertilité			
Durée d'infertilité (années) (n=165)	3.70 (2.49)	3.66 (2.37)	0,78
Infertilité du couple (n=182)			
Primaire	74 (66%)	42 (60%)	0,41
Secondaire	38 (34%)	28 (40%)	-
Origine de l'infertilité (n=165)			
Féminine	53 (50%)	29 (48%)	0,65
Masculine	29 (28%)	13 (22%)	-
Mixte	18 (17%)	14 (23%)	-
Idiopathique	5 (4.8%)	4 (6.7%)	-
AMH (ng/ml) (n=181)	3.86 (3.03)	4.30 (3.00)	0,29
CFA (n=170)	18.8 (12.1)	19.3 (11.9)	0,80

Cycle de stimulation			
Premier cycle de FIV/ICSI	92 (81%)	56 (80%)	0,91
Technique			
Intraconjugale	108 (94,8%)	68 (97,1%)	0,71
Don de spermatozoïdes	6 (5,2%)	2 (2.9%)	-
Protocole de stimulation			
Agoniste long	68 (60%)	31 (44%)	0,13
antagoniste court	36 (32%)	31 (44%)	-
agoniste ultra long	10 (8.8%)	8 (11%)	-
E2 avant déclenchement (pg/ml)	2008 (831)	1824 (720)	0,12
LH avant déclenchement (si indiqué, n=72) (UI/L)	1.81 (1.57)	2.04 (1.78)	0,7
Endomètre avant déclenchement (mm)	10.6 (2.44)	10.8 (2.48)	0,52

Tableau 11. Caractéristiques clinico-biologiques des patientes incluses, pour toute la population ayant réalisé également un dosage à J16 et selon l'issue de la grossesse

En cas de données manquantes, l'effectif est précisé à côté de la caractéristique concernée.

	Caractéristiques de toute la population		**Caractéristiques selon l'issue de la grossesse**		
	n (%) ou moyenne (écart-type)	**médiane [Q25 ; 75]**	**Naissance vivante**	**Absence de naissance vivante**	**p**
	N=108		**N=76**	**N=32**	
Age de la femme (années)	30.5 (4.06)	30.0 [28.0; 33.2]	30.0 (3.94)	31.9 (4.08)	0,054
IMC (kg/m2) (n=105)	24.2 (4.40)	23.4 [21.2; 26.4]	23.9 (4.41)	24.9 (4.37)	0,30
Tabagisme (n=103)					
Jamais	73 (71%)		50 (68%)	23 (77%)	0,53
Actif	21 (20%)		15 (21%)	6 (20%)	-
Ancien	9 (8.7%)		8 (11%)	1 (3.3%)	-
Antécédents gynéco-obstétricaux					
Nulligeste	52 (48%)		38 (50%)	14 (44%)	0,55
Nullipare	66 (61%)		29 (38%)	13 (41%)	0,81
Antécédent de FCS	25 (23%)		14 (18%)	11 (34%)	0,073
≥ 3 FCS	4 (3.7%)		1 (1.3%)	3 (9.4%)	0,077
Antécédent de GEU	7 (6.5%)		5 (6.6%)	2 (6.2%)	1,0
Antécédent de MFIU	2 (1.9%)		1 (1.3%)	1 (3.1%)	0,51
Statut ovulatoire (n=87)					
Ovulation normale	53 (56%)		44 (62%)	9 (38%)	0,11
Anovulation centrale	3 (3.2%)		1 (1.4%)	2 (8.3%)	-
Dysovulation	22 (23%)		14 (20%)	8 (33%)	-
OPK	9 (9.5%)		7 (9.9%)	2 (8.3%)	-
Insuffisance ovarienne	8 (8.4%)		5 (7%)	3 (12%)	-

Anomalie de la réserve ovarienne (n=70)	18 (26%)		12 (23%)	6 (35%)	0,35
Présence d'endométriose (n=99)	25 (25%)		17 (24%)	8 (30%)	0,54
Atteinte tubaire (n=76)	24(32%)		17(37%)	7(24%)	0,5
Infertilité					
Durée d'infertilité (années) (n=98)	3.46 (2.35)	2.77 [2.10; 4.16]	3.06 (1.73)	4.33 (3.18)	**0,027**
Infertilité du couple (n=107)					
Primaire	69 (64%)		47 (63%)	22 (69%)	0,55
Secondaire	38 (36%)		28 (37%)	10 (31%)	-
Origine de l'infertilité (n=95)					
Féminine	45 (47%)		33 (49%)	12 (44%)	0,52
Masculine	24 (25%)		19 (28%)	5 (19%)	-
Mixte	23 (24%)		14 (21%)	9 (33%)	-
Idiopathique	3 (3.2%)		2 (2.9%)	1 (3.7%)	-
AMH (ng/ml) (n=106)	1.68 (0.872)	1.56 [1.15; 2.01]	4.16 (2.81)	3.62 (3.11)	0,13
CFA (n=101)	19.0 (12.1)	17.0 [9.00; 25.0]	19.8 (12.8)	16.6 (9.86)	0,3
Cycle de stimulation					
Premier cycle de FIV/ICSI	90 (83%)		63 (83%)	27 (84%)	0,85
Technique					
Intraconjugale	104 (96,3%)		74 (97,4%)	30 (95,8%)	0,58
Don de spermatozoïdes	4 (3.7%)		2 (2.6%)	2 (6.2%)	-
Protocole de stimulation					
Agoniste long	55 (51%)		41 (54%)	14 (44%)	0,49
antagoniste court	45 (42%)		29 (38%)	16 (50%)	-
agoniste ultra long	8 (7.4%)		6 (7.9%)	2 (6.2%)	-
E2 avant déclenchement (pg/ml)	1724 (678)	1620 [1242; 2189]	1804 (713)	1533 (554)	0,51
LH avant déclenchement (si indiqué, n=47) (UI/L)	2.11 (1.66)	1.70 [1.05; 2.90]	2.16 (1.41)	2.04 (2.09)	0,34
Endomètre avant déclenchement (mm)	10.6 (2.38)	10.2 [8.97; 12.0]	10.4 (2.19)	11.1 (2.76)	0,18

Figure 25. Exemples de messages partagés par les patientes à propos de leur dosage d'hCG, sur un site dédié à la FIV

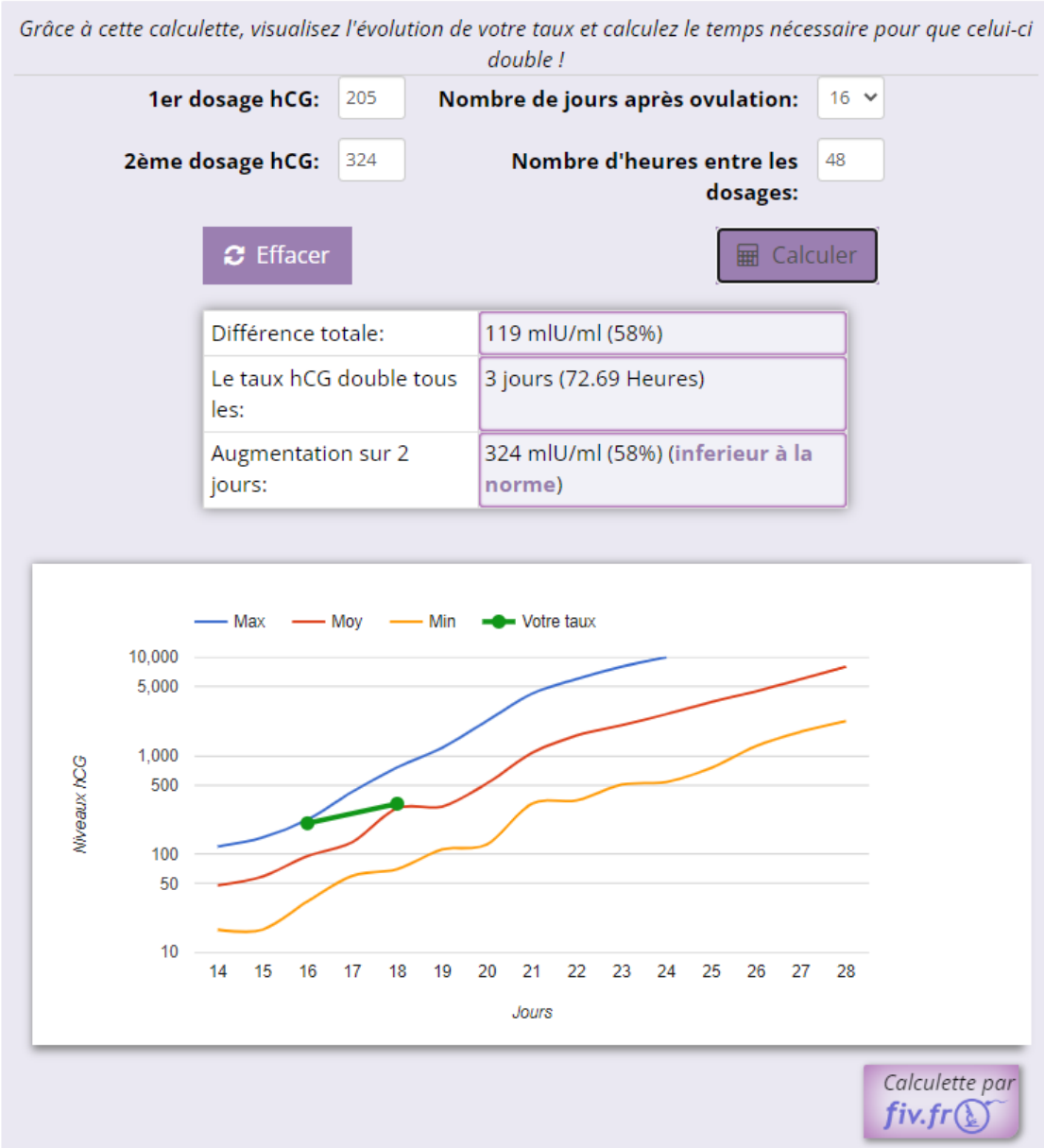


Figure 26. « Calculette d'évolution du taux d'hCG » proposée par https://www.fiv.fr/calculette-taux-hcg/

Résumé

Contexte : L'attente du résultat du test de grossesse après une FIV ou une ICSI est une des périodes les plus stressantes pour les patientes. Ce test se base sur le dosage de l'hCG plasmatique, une des premières molécules sécrétées par l'embryon.

Objectif : Analyser la valeur pronostique de l'hCG dosée 14 et 16 jours après le transfert d'un seul embryon J2 suite à une FIV ou une ICSI, sur l'issue de grossesse.

Matériel et Méthodes : Une analyse rétrospective monocentrique a été réalisée chez 184 patientes du centre d'AMP du CHU de Rouen entre janvier 2015 et juin 2020. Elles avaient bénéficié d'une stimulation en vue d'une FIV ou d'une ICSI et du transfert d'un seul embryon deux jours plus tard. Elles avaient toutes réalisé un dosage de l'hCG plasmatique 14 jours (J14) après qui était revenu positif (≥5). Parmi elles, 108 avaient réalisé un dosage 48 heures plus tard (J16). Les issues de grossesses étaient réparties entre les naissances vivantes (NV) ou non (grossesses biochimiques, grossesses extra-utérines, fausses couches spontanées précoces ou tardives, interruptions médicales de grossesse). Les valeurs seuils à J14, J16 et pour la cinétique à 48 heures ont été déterminées en vue de prédire la survenue ou non d'une NV. L'association entre le taux d'hCG à J14 et la survenue d'une complication obstétricale a été explorée. Un modèle de prédiction de l'issue de grossesse a été créé à partir des résultats obtenus.

Résultats : 128 grossesses ont abouti à une naissance vivante et 56 grossesses qui n'ont pas été menées jusqu'au terme. Les taux moyens d'hCG à J14 et J16 étaient significativement différents entre les 2 groupes. La valeur seuil optimale du taux d'hCG à J14 pour la prédiction d'une NV était de 205 UI/L (sensibilité 83%, spécificité 86%, VPP 93% et VPN 69%). Parmi les patientes qui avait réalisé un dosage à J16, la valeur seuil du taux d'hCG était de 326 UI/L (sensibilité 91%, spécificité 81%, VPP 92% et VPN 79%). La valeur seuil du rapport des taux entre J16 et J14 de 2 (sensibilité 78%, spécificité 69%). Le taux d'hCG à J14 n'était pas associé à la survenue d'une complication obstétricale. Le modèle de prédiction généré à partir du dosage à J14 et de la cinétique entre J14 et J16 avait une bonne capacité discriminante mais la validité interne n'était pas assurée.

Conclusion : Le taux d'hCG observé à J14 ainsi que la cinétique à 48 heures permettent de prédire l'issue de grossesse et ainsi d'améliorer l'accompagnement des patients dans l'interprétation de leurs résultats.

Mots-clés : hCG (hormone chorionique gonadotrope humaine) ; FIV (fécondation in vitro) ; issue de grossesse ; naissance vivante ; modèle prédictif