

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT	9
TABLE DES MATIERES	10
LISTE DES ABREVIATIONS	12
LISTE DES FIGURES	13
1^{ère} Partie : INTRODUCTION	14
I. PROBLEMATIQUE : FACTEURS INFLUENCANT LES TAUX DE GROSSESSE	15
A. FACTEURS NON MODIFIABLES LORS DU TRANSFERT D'EMBRYON	15
1. L'âge	15
2. La consommation de tabac	16
3. Le poids	16
4. Le délai d'infertilité	17
5. L'infertilité primaire	17
6. L'étiologie de l'infertilité	17
7. La réserve ovarienne	17
8. La qualité de la réponse à la stimulation	18
9. Le nombre d'embryons transférés et congelés	18
10. La qualité et l'âge des embryons transférés	18
B. D'AUTRES FACTEURS SONT MODULABLES AU COURS DU TRANSFERT	19
1. La qualité du transfert	19
2. Des facteurs psychologiques	20
II. L'HYPNOSE MEDICALE	20
A. HISTORIQUE DE L'HYPNOSE	20
B. DEFINITIONS DE L'HYPNOSE	23
C. INTERET THERAPEUTIQUE DE L'HYPNOSE	23
D. LA SEANCE D'HYPNOSE	24
E. HYPNOSE ET TRANSFERT D'EMBRYON	26
F. L'HYPNOSE A ANGERS	26
G. PROBLEMATIQUE	27
2^{ème} Partie : MATERIEL ET METHODE	28
I. AUTORISATIONS ET CALENDRIER DE L'ETUDE	29
A. AUTORISATIONS	29
B. CALENDRIER	29
II. POPULATION	29
A. LES CRITERES D'INCLUSION	30
B. LES CRITERES DE NON INCLUSION	30
C. RECUEIL DU CONSENTEMENT	31

III. SUIVI DES PATIENTES	32
A. AVANT LE TRANSFERT	32
B. PENDANT LE TRANSFERT D'EMBRYON	34
1. La Procédure standard lors d'un transfert d'embryon appliquée au Groupe témoin (GT)	34
2. Procédure Standard du transfert d'embryon accompagnée d'une transe hypnotique dans le groupe hypnose (GH)	34
3. Le geste du transfert	35
C. APRES LE TRANSFERT	35
IV. MESURE DE L'EFFICACITE DES DEUX STRATEGIES	36
V. AUTRES VARIABLES MESUREES	37
A. LES FACTEURS MEDICAUX ET SOCIAUX.	38
B. LA QUALITE DE LA REPONSE A LA STIMULATION	39
VI. STATISTIQUES	41
<i>3ème Partie : RESULTATS</i>	42
I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION	43
II. ANALYSE DESCRIPTIVE DES CYCLES	44
III. COMPARABILITE DES GROUPES	46
IV. RESULTATS GROSSESSE	47
A. ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER	47
B. ANALYSE <i>PER</i> PROTOCOLE	48
V. CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT	49
VI. ANALYSE DE L'ETAT D'ANXIETE	50
VII. ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DE L'HYPNOSE	52
<i>4ème Partie : DISCUSSION</i>	55
I. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	56
II. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	57
A. AUTRES RESULTATS CONCERNANT LA GROSSESSE	57
B. ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT	57
C. ANALYSE DE L'ETAT D'ANXIETE	58
III. ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DE L'HYPNOSE	59
CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE	63
ANNEXES	67
RESUME	71

LISTE DES ABREVIATIONS

AMH : hormone anti-müllérienne

AMP : assistance médicale à la procréation

BLEFCO : biologistes des laboratoires d'études de la fécondation et de la conservation de l'œuf.

CFA : compte des follicules antraux

CU : contractions utérines

e-SET : elective single embryo transfer

EVA : échelle visuelle anatomique

FC : fréquence cardiaque

FCS : fausse couche spontanée

FIV : fécondation *In Vitro*

FIV-ICSI : fécondation *In Vitro* avec injection intra cytoplasmique du spermatozoïde

FR : fréquence respiratoire

FSH : hormone folliculo-stimulante

GnRH : gonadotrophin releasing hormone

GH : groupe hypnose

GT : groupe témoin

hCG : human chorionic gonadotropin

HypnoART : hypnosis during assisted reproduction technics

IC : intervalle de confiance

IMC : indice de masse corporelle

OATS : oligo-asthéo-térato spermie

OR : odd ratio

ORa : odd ratio ajusté

STAI : state trait anxiety inventory

TMS : test de migration survie

UI : unités internationales

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les 5 phases de la séance d'hypnose _____	26
Figure 2 : Questionnaire du State Trait Inventory Anxiety (STAI forme Y-A) _____	33
Figure 3 : mini STAI reprenant 6 des 20 questions du STAI forme Y-A _____	34
Figure 4 : Schéma de l'étude _____	37
Figure 5 : Flow chart _____	43
Figure 6 : Analyse per protocole _____	49
Figure 7 : Score de STAI sur 80 points avant et après le transfert dans le groupe hypnose (GH) et le groupe témoin (GT) _____	51
Figure 8 : Taux de grossesse par transfert dans le groupe hypnose qui répondait aux signes de transe (GH avec critères de transe +), le groupe hypnose qui ne répondait pas aux signes de transe (GH avec critères de transe -) et le groupe témoin (GT) _____	53
Figure 9 : Taux d'implantation dans le groupe hypnose répondant aux signes de trances (GH signes de transe +), le groupe hypnose ne répondant pas aux signes de transe (GH signes de transe -), et le groupe témoin (GT). _____	54
Tableau I : Description de la population ; n=392 _____	44
Tableau II : Description des cycles, n = 467 _____	45
Tableau III : Comparabilité des populations dans les deux groupes _____	46
Tableau IV : Comparaison des caractéristiques des cycles de FIV ou FIV-ICSI dans les 2 groupes _____	47
Tableau V : Résultats de l'analyse en intention de traiter des grossesses échographiques, des grossesses biologiques et de l'évolution des grossesses dans le GH et dans le GT _____	48
Tableau VI : Analyse per protocole des résultats des grossesses échographiques et grossesses biologiques _____	49
Tableau VII : Résultats des caractéristiques du transfert. _____	50
Tableau VIII : Analyse de l'état d'anxiété par le test de STAI dans les des groupes. _____	51
Tableau IX : Analyse de l'état d'anxiété par le miniSTAI dans les deux groupes et l'influence de l'anxiété sur le taux de grossesse. _____	52

1^{ère} Partie : INTRODUCTION

Le transfert embryonnaire est un des gestes fondamentaux de la prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP), étape contrainte du désir d'enfant pour de nombreux couples. Les taux de succès en AMP restent finalement assez décevants avec un taux de grossesse par transfert d'embryon en France de 29% selon le rapport de l'agence de la biomédecine de 2011 (1). Dans notre centre, les résultats des Fécondations *In Vitro* (FIV) et/ou des Fécondations *In Vitro* avec Intra Cytoplasmique Spermatozoïde Injection (FIV-ICSI) sont autour de 28% de réussite en termes de grossesse clinique par transfert d'embryons. Beaucoup d'études cherchent à améliorer ce taux en ciblant les différents facteurs influençant ce résultat.

Depuis 2009, l'hypnose médicale est utilisée au sein du service d'AMP du CHU d'Angers en particulier lors des transferts d'embryons. L'hypnose pourrait améliorer la prise en charge des patientes suivies en AMP et le taux de grossesse. Une seule étude rétrospective réalisée en 2006 retrouvait un bénéfice de l'utilisation de l'hypnose au cours des transferts d'embryons. Il nous a paru intéressant de réaliser une étude prospective randomisée pour répondre à cette question.

Dans un premier temps nous citerons les différents facteurs décrits dans la littérature pouvant influencer le taux de grossesse. Dans un deuxième temps nous présenterons l'hypnose et l'intérêt de son utilisation lors des transferts d'embryons. Enfin nous présenterons l'étude HypnoART (hypnosis during assisted reproductive techniques) réalisée au CHU d'Angers, sa méthodologie et les résultats.

I. PROBLEMATIQUE : FACTEURS INFLUENCANT LES TAUX DE GROSSESSE

A. FACTEURS NON MODIFIABLES LORS DU TRANSFERT D'EMBRYON

1. L'âge

L'âge de la patiente est étroitement lié au succès des tentatives en AMP : Nikolaou (2) a montré que les chances de succès diminuaient en fonction de l'âge des femmes à partir de 35 ans et il existe une cassure nette de la courbe en termes de taux de grossesse clinique à partir de 37 ans. D'autres auteurs retrouvent les mêmes résultats (3–5).

Selon le modèle de Léridon, on peut évaluer les chances de succès d'un couple cherchant à avoir un enfant selon l'âge de la femme (5):

- Sur 100 femmes cherchant à concevoir à partir de 30 ans, 91 auront un enfant dans les quatre ans sans recourir à l'AMP, trois y parviendront ensuite grâce à l'AMP et les six autres resteront sans enfant ;
- Sur 100 femmes cherchant à concevoir à partir de 35 ans, 82 auront un enfant dans les trois ans, quatre grâce à l'AMP, et 14 resteront sans enfant ;
- A partir de 40 ans, 57 réussiront dans les deux ans, sept en recourant à l'AMP et 36 resteront sans enfant.

2. La consommation de tabac

Waylen *et al.* ont mené une méta-analyse dont l'objectif était d'analyser les effets de l'intoxication tabagique sur les résultats en FIV. Ainsi, ils retrouvent des chances de grossesse diminuées, un risque accru de GEU et de FCS (6). D'autres auteurs ont confirmé une diminution du taux de grossesse (3, 5, 7) et une augmentation du risque de fausses couches spontanées (8). Le tabagisme est également associé à une diminution du nombre d'ovocytes recueillis en FIV et à une baisse du taux de fécondation (9).

3. Le poids

Un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25 Kg/m² diminue significativement les chances de grossesse (3, 10, 11).

4. Le délai d'infertilité

Il est défini comme le délai entre le désir d'enfant avec une procédure active et la consultation de fertilité dans le service. Il est inversement proportionnel aux taux de grossesse (4), plus il est long moins les chances de grossesse sont grandes.

5. L'infertilité primaire

L'infertilité est dite primaire si la femme n'a jamais eu de grossesse ; celle-ci est de moins bon pronostic que l'infertilité secondaire (si la femme a déjà eu une grossesse). Néanmoins, l'influence négative de l'infertilité primaire sur le taux de grossesse reste relativement modeste (4, 5).

6. L'étiologie de l'infertilité

Seules les étiologies tubaire et endométriosique d'une infertilité d'origine féminine influencent négativement le taux de grossesse (4). Lorsque l'infertilité est d'origine masculine, les chances d'obtenir une grossesse sont alors meilleures en ICSI qu'en FIV (5).

7. La réserve ovarienne

La réserve ovarienne est évaluée sur l'association de différents paramètres : Le dosage de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) associé au dosage de l'œstradiol plasmatique au 3^{ème} jour du cycle, le dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA) réalisé par une échographie en première partie de cycle. Ces dosages sont des bons marqueurs quantitatifs de la réserve ovarienne. Ils ont également une bonne valeur prédictive de la réponse ovarienne à une stimulation mais ils ont une faible valeur prédictive de survenue de grossesse (12).

8. La qualité de la réponse à la stimulation

Le nombre d'ovocytes matures recueillis et le taux de fécondation sont corrélés au taux de grossesse et les résultats de la première tentative de FIV sont prédictifs des chances de succès (13, 14). Quel que soit le protocole de stimulation utilisé (gonadotrophines combinées avec un agoniste ou un antagoniste de la gonadotropin releasing hormone (GnRH)), les résultats sont identiques (15).

9. Le nombre d'embryons transférés et congelés

Le transfert électif d'un seul embryon offre des chances d'accouchement proches de celles des transferts de 2 ou 3 embryons dans des populations de femmes jeunes bénéficiant d'une congélation d'au moins un embryon surnuméraire (16, 17). La congélation d'embryons surnuméraires, reflet de la qualité embryonnaire, s'accompagne d'une augmentation globale de la probabilité de grossesse clinique (18).

10. La qualité et l'âge des embryons transférés

Des critères de qualité sont proposés par la plupart des auteurs (16), afin de déterminer le meilleur embryon à transférer. Ces critères sont nombreux, en fonction du stade de développement des embryons. Van Royen (19) propose des critères morphologiques : le nombre de cellules le jour du transfert (quatre à cinq à J2, sept à huit à J3) ainsi que le taux de fragmentation (< 20%) donnent les meilleurs résultats. D'autres auteurs démontrent l'importance du clivage précoce des embryons (20,21).

La qualité des embryons transférés est généralement évaluée suivant la classification de BLEFCO :

- nombre de blastomères (idéalement quatre cellules à J2, huit cellules à J3) ;
- régularité des blastomères ;
- degré de fragmentation ;

L'âge des embryons transférés peut être différent avec des transferts à J2 ou J3 ou à J5 au stade de blastocyste. Une récente revue de la Cochrane montrait une légère augmentation significative du taux de grossesse en faveur du blastocyste par rapport au stade J2 ou J3. Cependant, les taux cumulatifs de grossesse après transfert d'embryon au stade J2 ou J3 (issus de cycles frais et congelés) étaient plus élevés par rapports aux cycles de blastocyste (22).

B. D'AUTRES FACTEURS SONT MODULABLES AU COURS DU TRANSFERT

Nous pensons que ces facteurs modulables pendant le transfert pourraient être améliorés par l'hypnose.

1. La qualité du transfert

a) Les transferts difficiles

Les transferts difficiles sont source de saignement, de contractions utérines (CU), et affectent les taux de grossesse en favorisant sans doute la rétention des embryons dans le col, voire leur expulsion (23–25).

b) Le cathéter souple

L'utilisation du cathéter souple favorise les taux de grossesses et *a contrario* les cathéters plus rigides diminuent les taux de grossesses. Un transfert embryonnaire en un temps favorise le taux de grossesse (26). Un transfert d'embryon plus facile augmente donc le taux de grossesse. Zenke *et al.* ont montré que chez les patientes receveuses de don d'ovocyte, (transfert d'embryon top qualité), en enlevant les critères concernant l'ovocyte et l'embryon, il existe 3 facteurs majeurs pouvant diminuer les taux de grossesses chez ces patientes : l'atrophie de l'endomètre, l'existence d'une pathologie utérine et le transfert difficile (24).

c) Les contractions utérines

La diminution des CU au moment du transfert embryonnaire augmenterait le taux de grossesse et le taux d'implantation embryonnaire (27).

2. Des facteurs psychologiques

a) L'anxiété

D'après Stoleru *et al.* (28), l'anxiété liée aux procédures médicales lors des FIV et FIV ICSI serait un facteur statistiquement associé à un plus faible taux de grossesse. D'autres auteurs retrouvent des résultats comparables (29–31). Mais cette corrélation reste discutée et d'autres équipes ne confirment pas ces résultats (32–35).

Fanchin a montré que l'anxiété des patientes est corrélée avec un nombre plus élevé de CU pendant le transfert embryonnaire (35). Or comme nous l'avons cité plus haut, il retrouvait également une diminution du taux de grossesse et du taux d'implantation associée à l'activité contractile du myomètre (27).

b) L'inconfort, la douleur

Ils sont source de difficultés lors du transfert (CU, spasme de l'orifice interne du col...)

II. L'HYPNOSE MEDICALE

A. HISTORIQUE DE L'HYPNOSE

L'hypnose existe depuis des millénaires, et son application a été diverse en fonction de l'époque et de la culture des différentes civilisations. On connaît des transes chamaniques chez des tribus en Sibérie et en Amérique. Les états hypnotiques se pratiquaient en Grèce et en Égypte de l'Antiquité. Les techniques hypnotiques ont souvent fait partie de l'arsenal de persuasion des guérisseurs, des prêtres, des leaders sociaux et politiques.

Franz Anton Mesmer (1734-1816) est le premier à avoir démontré, sans le vouloir, le pouvoir de l'imagination sur l'état psychique et physiologique du sujet lors de ses « cures de magnétisme animal » et en cela il peut être considéré comme le précurseur de l'hypnose thérapeutique. Mesmer parle d'un état de « crise magnétique », la crise est induite par l'administration d'un fluide par le magnétiseur qu'il nomme « fluide animal ». La crise est le moment thérapeutique, le moment où les blocages internes cèdent grâce à l'intervention magnétique. Son élève, le Marquis de Puységur (1751-1825), décrit le sommeil hypnotique, ou somnambulisme, et pose des bases psychologiques de la cure mesmérisme. L'anesthésie lors d'interventions chirurgicales par « sommeil magnétique » a été utilisée en Angleterre par le Dr John Elliotson (1791-1868). L'Abbé Faria (1755-1819) décrit les méthodes de l'hypnose, notamment celles de la suggestion hypnotique et post-hypnotique, et de l'anesthésie hypnotique chirurgicale.

Dans la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle, l'hypnose doit son succès à James Braid (1795-1860) qui la conceptualise en 1843 en publiant « Neurohypnologie, traité du sommeil nerveux ou hypnotisme ». Dans cet ouvrage, Braid nie la présence d'un fluide, il affirme que la parole, le regard, les gestes sont les seuls à pouvoir transmettre la volonté du magnétiseur à son sujet. Il va même encore plus loin en affirmant qu'une personne peut s'hypnotiser seule hors de la présence de l'hypnotiseur.

En France, deux écoles s'affrontent. L'école de la Salpêtrière représentée par Charcot (1825 - 1893) et l'école de Nancy représentée par Bernheim (1837-1919) et Liébaux (1823-1904). Ces derniers pensent que l'hypnose est un état physiologique, un état exceptionnel mais normal. Bernheim appelle l'état hypnotique un « sommeil déterminé par la suggestion » et conclut que cet état de « sommeil » n'est pas indispensable pour obtenir les manifestations hypnotiques chez un sujet en état de veille. Elles peuvent être atteintes uniquement grâce aux suggestions verbales.

Charcot quant à lui pense que le sommeil hypnotique correspond à une névrose qui ne se développerait que chez les sujets hystériques. Pour lui, l'hypnose ne peut être provoquée que par un moyen physique (aimants, métal) et non par la parole. Grâce à lui, l'hypnose connaît son âge d'or en France avec un rayonnement international. Mais Charcot se trompe en prêtant des pouvoirs aux métaux et en considérant l'hypnose comme un état pathologique.

Freud (1856-1939) qui passera à l'école de la Salpêtrière et à Nancy utilise l'hypnose à ses débuts pour y renoncer ensuite en créant la psychanalyse, préférant ainsi le savoir psychanalytique au pouvoir de suggestion et une thérapie longue à une thérapie courte. Freud

était résolument opposé à l'emploi de suggestions directes en thérapie, et il redoutait le phénomène de transfert. Certains auteurs plus récents, tel que François Roustang, supposent néanmoins que le transfert identifié en psychanalyse et la suggestion, voire même l'hypnose sont très proches.

En Europe, on note un désintérêt pour l'hypnose jusqu'à la moitié du XX^{ème} siècle, alors que parallèlement l'école soviétique se développe. En Russie, Ivan Pavlov (1849-1936), plus connu pour ses travaux sur les réflexes conditionnés, interprète l'hypnose comme un état physiologique intermédiaire entre le sommeil et la veille, en phase d'inhibition du système nerveux, avec l'excitation de certains foyers du cerveau permettant l'établissement du rapport avec l'hypnotiseur. Conformément à la théorie physiologique de Pavlov, la suggestion représente une excitation concentrée d'un foyer du cortex sur le fond de l'inhibition d'autres zones du celui-ci. La théorie de Pavlov se trouve à la base de l'école d'hypnothérapie russe.

La Seconde Guerre mondiale favorise le regain de l'intérêt envers l'hypnose : afin de guérir la névrose de guerre chez les soldats, d'obtenir une anesthésie lors des nombreuses interventions chirurgicales, et pour certains afin de développer et d'optimiser les capacités à combattre l'ennemi.

En France, c'est Léon Chertok qui reprend le flambeau de l'hypnose. Il montre que tout le monde est hypnotisable à des degrés divers. Il situe l'hypnose au carrefour du psychique et de l'organique. Il l'imagine comme un lien psychosomatique. Pour lui, l'hypnose est le modèle de référence de la relation médecin-malade.

L'hypnose actuelle doit sa renaissance à Milton Erickson (1901-1980), un psychiatre américain. Erickson est convaincu que les gens sont déjà en possession des ressources qui leur seront nécessaires pour changer. Il abandonne les suggestions directes de l'hypnose traditionnelle au profit de suggestions indirectes et implicites. La communication devient un outil thérapeutique. L'hypnose est recadrée comme un phénomène naturel. Erickson a considérablement diversifié et enrichi les outils de l'hypnose et proposé plusieurs modes d'utilisations cliniques dont l'objectif est de libérer chez le patient en hypnose ou en veille, les potentialités qui lui permettront d'améliorer son état.

B. DEFINITIONS DE L'HYPNOSE

Selon Erickson, *« l'hypnose est un processus de comportement dans lequel les patients modifient leurs relations avec l'environnement ; ils modifient leurs relations avec vous et avec tout ce qui se déroule »*.

Il n'existe pas une mais plusieurs définitions de l'hypnose. Lorsque l'on regarde l'histoire de l'hypnose, deux éléments reviennent toujours. Un état modifié de conscience, différent de la veille et du sommeil associé à une relation singulière au praticien. François Roustang définit l'état hypnotique par « la veille paradoxale » (37). En effet l'état d'hypnose associe un état d'atonie musculaire et posturale à une activité cérébrale intense. Il ne s'agit en aucun cas d'un état de sommeil car le dialogue qui s'instaure avec le thérapeute suppose un état de veille. Cette relation au praticien fait également partie de la définition de l'hypnose. Si le patient est « seulement » plongé dans un état de conscience modifié on parle de dissociation du champ de la conscience ou d'état hypnotique simple. Si le patient est simplement en relation avec l'hypno-praticien sans être en état d'hypnose on parle alors de communication de type hypnotique.

C. INTERET THERAPEUTIQUE DE L'HYPNOSE

L'hypnose est un état naturel que chacun d'entre nous expérimente dans la vie courante et durant lequel nous passons d'un état de conscience ordinaire à un état de conscience particulier. Les exemples de cette « transe spontanée » sont multiples comme l'absorption par un livre ou un film, être « dans la lune », la conduite automatique...

L'hypnose est aussi un état qui peut être provoqué par une personne grâce à des techniques d'induction. On parle alors de transe induite ou provoquée. Dans le domaine médical ou de la psychosomatique elle est qualifiée d'hypnose médicale ou thérapeutique.

L'hypnose est utilisée chez les brûlés (38) pour son action antalgique et anxiolytique. D'autres auteurs ont étudié son efficacité sur la douleur (39–41).

Son utilisation durant des procédures opératoires peut avoir une efficacité réelle sur la douleur et l'anxiété (41, 42) s'accompagnant communément d'une grande relaxation et d'une détente morale, elle permet de réduire l'anxiété, la nervosité et les tensions.

Les contre-indications aux techniques d'hypnose sont peu nombreuses : surdité, atteinte cognitive sévère (ex : démence, arriération mentale), graves problèmes psychiatriques.

D. LA SEANCE D'HYPNOSE

L'hypnose est un processus actif. Elle peut renforcer une volonté propre du patient mais ne peut jamais aller à l'encontre de celle-ci. La pratique de l'hypnose modifie considérablement le vécu des patients. Elle leur permet de « bien vivre » les soins, de mieux les aborder et de garder un souvenir non traumatique du milieu médical ou chirurgical auquel ils ont été confrontés. Son efficacité tient sans doute au fait que l'hypnose est une forme de concentration intense induisant un état de conscience modifié, de veille paradoxale, caractérisé par une réceptivité augmentée à la suggestion. Elle modifie la perception de la douleur, la notion du temps et des organes des sens, le tonus musculaire (hypotonie et immobilité sont souvent observées). L'augmentation de la suggestibilité, la régression ou la stimulation de l'imaginaire sont parmi les effets pouvant influencer la prise en charge thérapeutique globale du patient. C'est une expérience relationnelle mettant en jeu des mécanismes physiologiques et psychologiques.

La transe hypnotique désigne l'état intérieur du patient. Elle est obtenue par suggestion hypnotique. La forme que prend la transe, sa profondeur et son impact dépendent de l'interaction patient-thérapeute, de la qualité des suggestions émises par le thérapeute, de la motivation et des attentes du sujet.

Il existe deux modes d'utilisation de l'hypnose médicale:

- indirect ou informel, il s'agit de l'hypnose conversationnelle. L'hypnose conversationnelle consiste à se servir de principes de communication couramment utilisés en hypnose (suggestions indirectes, images métaphoriques, confusion de langage...) mais sans qu'il y ait eu au préalable de phase formelle où l'état hypnotique aura été induit. Cette forme d'hypnose peut prendre place dans tout entretien avec un patient. L'utilisation de ces principes va faire progressivement entrer le patient dans une « transe légère », c'est-à-dire qu'il va commencer à percevoir autrement le monde. Si l'état hypnotique n'est pas induit formellement, il va être suscité au cours de la conversation par l'utilisation des procédés communicationnels.

- direct ou formel, il s'agit de la séance d'hypnose. La séance d'hypnose succède à une information donnée au patient sur son procédé et son objectif et se réalise suivant un « protocole » usuel.

La séance d'hypnose peut être découpée en 5 phases (44) (figure 1) :

- Phase 1 – Le patient est initialement dans un état focalisé, immobilisé dans sa vie par un symptôme. En état de « veille restreinte » selon François Roustang.
- Phase 2 – La première étape de l'hypnose consiste à le défocaliser en l'amenant à quitter cette perception restreinte par des techniques d'induction. Ces techniques consistent à proposer au sujet de concentrer son attention sur une perception qui peut être au choix ou successivement une image, un son, un mouvement... C'est cette concentration sur une perception à la fois qui permet le passage vers la dissociation.
- Phase 3 – C'est la phase de dissociation entre l'activité mentale et les perceptions sensorielles. Cette phase de confusion s'accompagne d'une analgésie qui peut rendre indolore certains gestes médico-chirurgicaux.
- Phase 4 – c'est la phase de « perceptude » selon François Roustang ou veille généralisée, elle fait appel à tous les sens. Cette ouverture généralisée permet une amplification des ressources du sujet qui pourra lui permettre de modifier son contexte.
- Phase 5 – C'est le retour à la sensorialité ordinaire avec les modifications apportées par la séance.

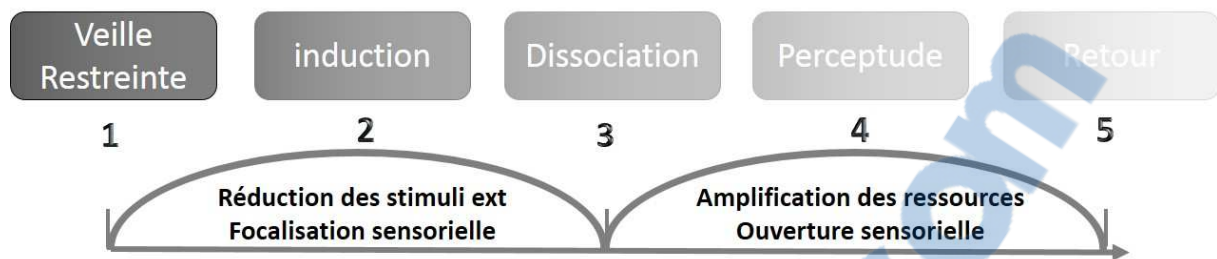


Figure 1 : les 5 phases de la séance d'hypnose (44).

Ainsi, soigner en hypnose c'est amener le patient à changer de sensorialité, l'amener à quitter l'intellect, l'objectivité et le contrôle pour rentrer dans une autre forme de perception, la perceptude.

E. HYPNOSE ET TRANSFERT D'EMBRYON

L'utilisation de l'hypnose au cours des transferts d'embryons pourrait permettre d'obtenir à la fois une diminution de l'anxiété des patientes et une analgésie satisfaisante, et par conséquent une prise en charge de meilleure qualité. La relaxation et la diminution du tonus musculaire obtenues pendant la transe pourraient aussi permettre de diminuer voire supprimer les contractions utérines lors du transfert et ainsi favoriser l'implantation embryonnaire. L'hypnose contribuerait ainsi à un meilleur confort de la patiente lors du transfert embryonnaire, un transfert plus facile et donc une meilleure qualité du geste de transfert en lui-même. Enfin, la prise en charge globale de la patiente serait améliorée avec une diminution de l'anxiété, de l'inconfort, un geste de transfert plus facile et une satisfaction augmentée.

F. L'HYPNOSE A ANGERS

Dans le service d'assistance médicale à la procréation du CHU d'Angers, 3 médecins et 2 sages-femmes ont été initiés à l'hypnose médicale par la formation « hypnose et douleurs aiguës » du centre Emergences de Rennes entre 2009 et 2012. Dans le service, l'hypnose est utilisée principalement lors des transferts d'embryons. Au cours de ces séances, le thérapeute fait revivre à la patiente pendant la transe un souvenir agréable qu'elle a choisi avant le transfert (le thème). Le thème est défini avec précision lors de l'installation de la patiente par

la sage-femme ou le médecin en charge du transfert. En hypnose, la patiente développe ses propres ressources dans le processus thérapeutique. L'hypnose consiste d'abord à établir une relation de confiance entre la patiente et le soignant. Lorsque cette relation est établie, l'induction de la transe peut être mise en place. L'induction consiste à aider la patiente à passer d'un état de conscience ordinaire à la transe. Le soignant reprend ses mots, ses expressions pour l'accompagner dans son monde intérieur. L'induction hypnotique est faite avant le début du transfert qui se déroule ensuite selon la procédure habituelle. A la fin du transfert, des suggestions post-hypnotiques permettent une projection dans le futur de façon positive facilitant l'attente du résultat.

G. PROBLEMATIQUE

Une seule équipe a tenté d'évaluer l'intérêt de l'hypnose au cours des transferts d'embryons en FIV. Levitas *et al.* ont réalisé en 2006 (45) une étude rétrospective : les femmes bénéficiant d'une hypnose étaient comparées à un groupe témoin, (98 cycles de FIV avec un transfert d'embryon sous hypnose et un groupe ayant eu 96 cycles sans hypnose pendant le transfert d'embryon). Le taux de grossesse était significativement supérieur dans le groupe hypnose (53,1% de grossesse par cycle de traitement dans le groupe hypnose *versus* 30,2% de grossesse par cycle sans hypnose).

Nous avons souhaité réaliser une étude prospective randomisée pour tenter de confirmer ces résultats. Nous avons comparé l'efficacité clinique de deux stratégies lors de transfert d'embryon en FIV ou FIV-ICSI : l'une associant l'hypnose à la procédure standard de transfert d'embryons et l'autre correspondant à la procédure standard de transfert d'embryons seule sans hypnose. Le critère d'évaluation principal était le taux de grossesse clinique par transfert diagnostiquées à l'échographie entre la 5^{ème} et 7^{ème} semaine après le transfert d'embryons. Dans un second temps, nous avons voulu comparer l'efficacité de ces deux stratégies sur le taux de grossesse biologiques évalué par un dosage des hormones chorioniques gonadotrophines (hCG) > 10 UI à J14 (+/- 2 jours) après le transfert, sur la qualité du transfert, sur la satisfaction globale des patientes et leur niveau d'anxiété. Les critères d'évaluation secondaires étaient le niveau de l'anxiété, la satisfaction des patientes, la tolérance, l'intensité de la douleur éventuelle ressentie pendant le transfert, le niveau de la qualité du geste et la profondeur de l'hypnose.

2ème Partie : MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude prospective, randomisée, monocentrique, sans insu. L'investigateur principal de l'étude était le Dr Morinière, et le promoteur le CHU d'Angers.

I. AUTORISATIONS ET CALENDRIER DE L'ETUDE

A. AUTORISATIONS

Le protocole, le formulaire d'information et l'attestation de consentement de l'étude ont été soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes CPP Ouest 2 (autorisation n° 2011-A00081-40).

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU d'Angers, promoteur de l'étude, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence » (numéro de déclaration 1174822).

B. CALENDRIER

Date de début: juin 2011

Durée de la période d'inclusion : 35 mois

Durée totale de l'étude : 40 mois

Durée totale de participation pour une patiente: 2 mois

La durée de l'étude était réduite à 14 jours, pour les patientes dont la grossesse biologique n'était pas constatée à 14 jours après le transfert d'embryons.

II. POPULATION

Les patientes participant à l'étude ont été recrutées parmi celles suivies au sein du service de gynécologie et d'obstétrique dans le cadre de la prise en charge en FIV ou FIV-ICSI.

A. LES CRITERES D'INCLUSION

- âge ≥ 18 ans et ≤ 40 ans
- consentement à l'étude
- acceptation de l'hypnose
- toute tentative de FIV ou FIV ICSI
- protocole de stimulation « conventionnel » avec des gonadotrophines combinées avec soit un agoniste ou un antagoniste du GnRH
- 1 à 2 embryons à transférer
- transfert d'embryon frais à transférer
- utilisation en première intention d'un cathéter souple

B. LES CRITERES DE NON INCLUSION

- âge < 18 ou > 41 ans
- protocole de mild stimulation
- mauvaise compréhension de la langue
- surdité
- prise d'anxiolytiques
- pas d'embryon
- majeures protégées par la loi
- refus de consentement
- refus de l'hypnose
- FSH > 12 mUI/ml
- CFA < 8 follicules
- AMH < 1 ng/ml
- nécessité d'un cathéter rigide en première intention

C. RECUEIL DU CONSENTEMENT

Toutes les patientes répondant aux critères d'inclusion suivies dans l'unité d'assistance médicale à la procréation du CHU d'Angers se sont vues proposer l'étude lors de la consultation pré FIV ou FIV ICSI.

Lors de cette consultation, des informations sur la FIV ou FIV ICSI, le transfert d'embryon et l'hypnose, étaient fournies. Les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient recherchés et la lettre d'information était donnée aux patientes. Les patientes acceptant de participer volontairement à l'étude ont signé un formulaire de consentement (annexe) qui était remis signé à l'équipe, le jour du transfert permettant ainsi le temps de réflexion nécessaire. L'inclusion dans l'étude était faite le jour du transfert. Après inclusion, les patientes ont été affectées par randomisation à l'un des deux groupes étudiés.

D. METHODE D'ALLOCATION ALEATOIRE

Après inclusion et avant le transfert, les patientes étaient affectées par randomisation à l'un des deux groupes étudiés, groupe hypnose (GH) ou groupe témoin (GT)

La randomisation était stratifiée sur trois critères:

- Age < 37 ans ou ≥ 37 ans
- Type de fécondation :
 - o FIV
 - o FIV-ICSI
- Nombre d'embryon(s) à transférer :
 - o 1 embryon
 - o 2 embryons

Ainsi, pour chacune des huit strates, une liste de randomisation distincte était établie. Les listes de randomisation sont générées par le Centre de Recherche Clinique d'Angers à l'aide du logiciel N'Query. Les listes de randomisation étaient réalisées par le méthodologiste du Centre de Recherche Clinique du CHU d'Angers.

III. SUIVI DES PATIENTES

A. AVANT LE TRANSFERT

Avant le transfert, un score d'anxiété, le State Trait Inventory Anxiety (STAI), était établi avant le transfert chez toutes les patientes (figure 2). Le STAI est utilisé tant dans la pratique que dans la recherche clinique. Il comprend des échelles distinctes pour évaluer l'état (STAI forme Y-A) et le trait (STAI forme Y-B). Chacune des échelles comprend 20 propositions : *STAI forme Y-A* pour évaluer ce que les sujets ressentent sur le moment, *STAI forme Y-B* pour saisir ce que les sujets ressentent généralement. Ce score est validé par plus de 2000 études l'utilisant. Il est destiné à l'auto-administration et est rempli par la patiente. Dans cette étude seule la forme Y-A (anxiété situationnelle) a été utilisée afin d'alléger le protocole. Les patientes indiquaient leurs réponses par le biais d'une échelle de 4 points allant de 1 à 4, 1 indiquant le degré d'anxiété le plus faible, 4 le degré le plus fort. Plus le score total était élevé, plus l'anxiété était grande. Nous avons considéré comme anxieuses les patientes qui présentaient un score supérieur à 35/80.

QUESTIONNAIRE D'ANXIETE (STAI FORME Y-A)

- Questionnaire d'anxiété :

1	Je me sens calme	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude en sûreté	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui
3	Je suis tendue, crispée	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
4	Je me sens surmenée	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui
6	Je me sens émue, bouleversée, contrariée	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
8	Je me sens contente	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui
9	Je me sens effrayée	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
10	Je me sens à l'aise; je me sens bien	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui
11	Je sens que j'ai confiance en moi	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui
12	Je me sens nerveuse, irritable	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
13	Je suis affolée, j'ai peur	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
14	Je me sens indécise	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
15	Je suis décontractée, détendue	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui
16	Je suis satisfaite	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui
17	Je suis inquiète, soucieuse	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcertée	<input type="radio"/> 1 Non <input type="radio"/> 2 Plutôt non <input type="radio"/> 3 Plutôt oui <input type="radio"/> 4 Oui
19	Je me sens solide, posée, pondérée, réfléchie	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui
20	Je me sens de bonne humeur, aimable	<input type="radio"/> 4 Non <input type="radio"/> 3 Plutôt non <input type="radio"/> 2 Plutôt oui <input type="radio"/> 1 Oui

CRF_HypnoArt_CRC_4_18mai2011.doc
Page 12 sur 19

Figure 2 : Questionnaire du State Trait Inventory Anxiety (STAI forme Y-A) (d'après 45).

A partir du STAI forme Y-A, nous avons évalué le « miniSTAI » (figure 3, le questionnaire original tel que décrit dans la littérature a été remis en annexe) qui reprend 6 des 20 questions existante car il permet une évaluation rapide de l'état d'anxiété. Nous avons considéré comme anxieuses les patientes qui présentaient un score supérieur à 12/24.

QUESTIONNAIRE D'ANXIETE (Mini STAI)		
• Questionnaire d'anxiété :		
1	Je me sens calme	<input type="radio"/> ₄ Non <input type="radio"/> ₃ Plutôt non <input type="radio"/> ₂ Plutôt oui <input type="radio"/> ₁ Oui
2	Je suis tendue, crispée	<input type="radio"/> ₁ Non <input type="radio"/> ₂ Plutôt non <input type="radio"/> ₃ Plutôt oui <input type="radio"/> ₄ Oui
3	Je me sens émue, bouleversée, contrariée	<input type="radio"/> ₁ Non <input type="radio"/> ₂ Plutôt non <input type="radio"/> ₃ Plutôt oui <input type="radio"/> ₄ Oui
4	Je suis décontractée, détendue	<input type="radio"/> ₄ Non <input type="radio"/> ₃ Plutôt non <input type="radio"/> ₂ Plutôt oui <input type="radio"/> ₁ Oui
5	Je suis satisfaite	<input type="radio"/> ₄ Non <input type="radio"/> ₃ Plutôt non <input type="radio"/> ₂ Plutôt oui <input type="radio"/> ₁ Oui
6	Je suis inquiète, soucieuse	<input type="radio"/> ₁ Non <input type="radio"/> ₂ Plutôt non <input type="radio"/> ₃ Plutôt oui <input type="radio"/> ₄ Oui

Figure 3 : mini STAI reprenant 6 des 20 questions du STAI forme Y-A (d'après 46).

B. PENDANT LE TRANSFERT D'EMBRYON

1. La Procédure standard lors d'un transfert d'embryon appliquée au Groupe témoin (GT)

La patiente était mise en position gynécologique, un test de transfert puis le transfert de un ou deux embryons étaient réalisés sous échographie à l'aide d'un cathéter souple type Héllios® par un des 10 gynécologues du service.

2. Procédure Standard du transfert d'embryon accompagnée d'une transe hypnotique dans le groupe hypnose (GH)

L'hypnothérapeute faisait revivre à la patiente pendant la transe un souvenir agréable qu'elle avait choisi avant le transfert (le thème). Le thème était défini avec précision lors de

l'installation (mise en position gynécologique) par la sage-femme ou le médecin en charge du transfert. L'induction hypnotique était faite avant le début du transfert. Quand la transe était en place, caractérisée par une diminution des fréquences respiratoire et cardiaque et une hypotonie de tout le corps, un test de transfert puis le transfert lui-même étaient réalisés sous échographie à l'aide d'un cathéter souple type Héllios® par un des gynécologues du service. Des suggestions positives post-hypnotiques étaient ensuite réalisées.

3. Le geste du transfert

- La qualité du transfert : La facilité du transfert était appréciée par le médecin transféreur et cotée de 0 à 10 (0 = très facile, 10 = très difficile)
- La présence de saignement était notée par le médecin transféreur
- Le changement de cathéter pour une utilisation d'un cathéter rigide (set TDT®) était noté.

Toutes les patientes étaient monitorées par un enregistrement en continu de la fréquence cardiaque (FC) et respiratoire (FR). Ces variables étaient mesurées et notées sur le cahier d'observation (toutes les 5 minutes pendant la durée du transfert). L'immobilité (oui, non) ainsi que la coopération (oui, non) de la patiente étaient également notées. La durée du transfert était également notée en prenant le temps entre l'installation en position gynécologique et la fin du transfert.

C. APRES LE TRANSFERT

Le vécu de la procédure du transfert était analysé immédiatement après le geste. L'intensité de la douleur éventuelle ressentie pendant le transfert était mesurée par l'échelle visuelle analogique - EVA (score de 0 à 10 : pas de douleur = 0, douleur insupportable = 10). L'anxiété situationnelle était de nouveau évaluée par le score de STAI. Un questionnaire de satisfaction était rempli par toutes les patientes avant leur sortie (0 = pas satisfaite du tout, 10 = très satisfaite). Les éventuels événements indésirables graves étaient également notés.

IV. MESURE DE L'EFFICACITE DES DEUX STRATEGIES

Ces procédures sont standard et relèvent du protocole de suivi habituel des patients après un transfert (figure 4). Le dosage des hCG post-transfert supérieur à 10 UI permettait le diagnostic de grossesse biologique. Il était effectué dans un laboratoire au choix des patientes et réalisé à J 14 +/- 2 jours post transfert. S'il était supérieur à 10 UI, il était contrôlé à J 16 +/- 2 jours et J 21 +/- 2 jours (figure 4). La grossesse biologique était prise en compte au-delà de 100 UI, en dessous les grossesses étaient considérées comme des grossesses biochimiques. L'échographie réalisée dans le service 5 à 7 semaines après le transfert permettait de mettre en évidence l'existence d'une grossesse clinique si le taux de hCG initial était supérieur à 10 et que son augmentation était continue. Le diagnostic de grossesse clinique était fait sur la visualisation à l'échographie d'un sac gestationnel intra-utérin avec un embryon et une activité cardiaque enregistrable. Le diagnostic de grossesse gémellaire était fait sur la visualisation de deux activités cardiaques au sein de deux embryons. Le diagnostic de fausse couche et/ou de grossesse extra-utérine était fait dans le même temps. Le taux d'implantation correspondait au nombre de sac gestationnel visualisés à l'échographie sur le nombre d'embryons transférés.

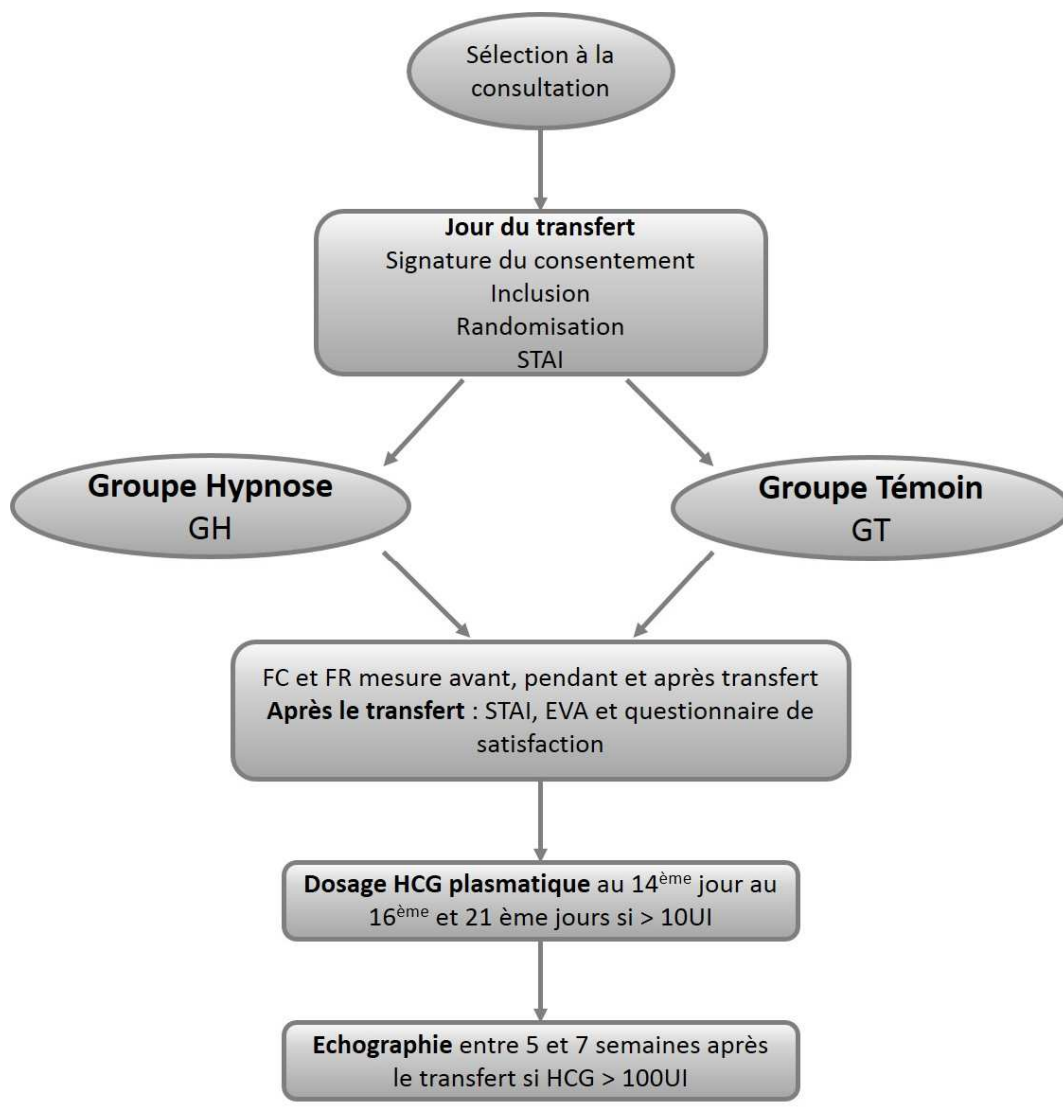


Figure 4 : Schéma de l'étude.

V. AUTRES VARIABLES MESUREES

Pendant l'étude, chez toutes les patientes, étaient recueillis les différents facteurs qui pouvaient influencer le taux de grossesse cliniques.

A. LES FACTEURS MEDICAUX ET SOCIAUX.

- ❖ L'âge : il était recueilli au moment de la FIV ou FIV-ICSI
- ❖ La consommation de tabac : elle était notée (oui, non) au moment de la consultation de pré inclusion
- ❖ L'indice de masse corporelle (IMC) : l'IMC était calculé lors de la consultation, soit $IMC = \text{poids} / (\text{taille})^2$.
- ❖ Le délai d'infertilité : il était défini comme le délai entre le désir d'enfant et le délai de consultation de fertilité dans notre service.
- ❖ Le type d'infertilité : l'infertilité primaire ou secondaire était définie par l'obtention ou non d'une précédente grossesse avant la consultation.
- ❖ Etiologie de l'infertilité : Les différentes étiologies de l'infertilité étaient relevées lors des consultations précédant la tentative de FIV ou FIV-ICSI. Pour le conjoint, suite à un ou plusieurs spermogrammes réalisés dans un laboratoire agréé, le sperme était classé en:
 - normal (Test de Migration de Survie TMS > 1 millions de spermatozoïdes mobiles directionnel et typique)
 - oligoasthénotéatospermie (OATS) modérée (TMS entre 0,5 Millions et 1 Millions de spermatozoïdes mobiles directionnels et typiques)
 - OATS sévère (TMS < 0,5 Millions de spermatozoïdes mobiles directionnels et typiques)

- ❖ L'hormone folliculostimulante (FSH) : la FSH est un bon marqueur quantitatif de la réserve ovarienne qui joue un rôle non négligeable dans le taux de réussite. Le bilan hormonal était réalisé au 2^{ème} ou au 3^{ème} jour du cycle dans un laboratoire agréé dans un délai de 12 mois précédent la FIV ou FIV-ICSI.
- ❖ Le compte des follicules antraux (CFA) : le CFA était réalisé au cours d'une échographie pelvienne pendant la première semaine du cycle dans un délai de 12 mois précédent la FIV ou FIV-ICSI. Il correspond au nombre de follicules entre 2 et 9 mm pour chaque ovaire. Le CFA est également un bon marqueur quantitatif de la réserve ovarienne.
- ❖ l'hormone anti-müllérienne (AMH) : elle intervient également dans l'importance de la réserve ovarienne. Son dosage était effectué dans un laboratoire agréé dans un délai de 12 mois précédent la FIV ou FIV-ICSI.
- ❖ Les antécédents d'assistance médicale à la procréation : les antécédents d'insémination intra-utérine, de FIV ou FIV ICSI et le rang de la tentative étaient notés.
- ❖ Les antécédents d'hypnose : par exemple le recours à l'hypnose pour la réalisation de la ponction d'ovocyte ou autre expérience antérieure étaient notés.
- ❖ Le niveau socio-professionnel : il était évalué par une échelle de 3 niveaux d'étude, collège, lycée ou université.

B. LA QUALITE DE LA REPONSE A LA STIMULATION

- ❖ La dose totale de gonadotrophine : le nombre d'Unités Internationales (UI) de gonadotrophines utilisées était quantifié après la ponction d'ovocytes.

- ❖ Le protocole de stimulation : les protocoles de stimulation étaient utilisés avec des gonadotrophines combinées avec soit un agoniste soit un antagoniste du GnRH. Le type de protocole était noté.
- ❖ Le nombre d'ovocytes : le nombre d'ovocytes recueillis au cours de la ponction d'ovocytes était relevé.
- ❖ Le taux d'œstradiol le jour du déclenchement : ce taux était mesuré le jour ou la veille du déclenchement.
- ❖ La qualité et l'âge des embryons transférés : La qualité des embryons transférés était évaluée suivant la classification de BLEFCO (Biologistes des laboratoires d'études de la fécondation et de la conservation de l'œuf). L'aspect embryonnaire est noté n (x, y), ce qui permet de préciser le nombre de cellules embryonnaires, leur « taille » ainsi que le pourcentage de fragments.
 - n = nombre de cellules de l'embryon
 - x = 1 si les blastomères sont typiques ; 2 si les blastomères sont atypiques
 - y = 1 quand il y a moins de 10% de fragments ; 2 quand le taux de fragments est entre 10% et 50% ; 3 quand le taux de fragments est supérieur à 50%.

Les critères morphologiques, le nombre de cellules le jour du transfert (quatre à cinq à J2, sept à huit à J3), le taux de fragmentation (< 20%) étaient retenus lors du choix des embryons.

Les embryons étaient transférés au stade J2 ou J3 ou J5 (blastocyste).

- ❖ Le nombre d'embryons transférés : les patientes jeunes de moins de 35 ans effectuant leur première tentative de FIV ou FIV-ICSI ayant des embryons surnuméraires congelés se voyaient proposer un seul embryon à transférer. Dans les autres cas, en l'absence de contre-indication médicale, deux embryons étaient transférés ou un seul si la cohorte embryonnaire était unique.

- ❖ Le nombre d'embryons surnuméraires congelés : il était relevé lors de la congélation des embryons.

VI. STATISTIQUES

Le taux de grossesse clinique du service d'AMP du CHU d'Angers était de 28%. Dans l'étude de Levitas *et al.* l'hypnose permettait une augmentation de 22,9% du taux de grossesse. Nous avons envisagé pour notre étude une augmentation du taux de grossesse de 15% sous hypnose (28 à 43%). Avec un $\beta = 10\%$ et un risque $\alpha = 5\%$ le nombre minimum de patientes nécessaires dans chacun des 2 groupes était de 230.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Systat software, version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). En analyse univariée, la comparaison de 2 moyennes, après vérification de la normalité de la distribution, était effectuée par le test t de Student. La comparaison de 2 pourcentages était faite avec le test de chi 2, avec ou sans test exact de Fischer selon la validité des conditions d'application. Pour les analyses multivariées adaptées, les variables explicatives significatives au seuil $p < 0.10$ en univarié étaient prises en compte. Pour toutes les analyses, le seuil de significativité statistique était fixé à 0,05.

3ème Partie : RESULTATS

Dans notre centre 1112 transferts d'embryons ont été réalisés durant la période d'inclusion de juin 2011 à mai 2014. 972 patientes étaient éligibles et 784 se sont vues proposer l'inclusion. 392 patientes ont signé un consentement dont 75 ont été incluses deux fois. 467 cycles de FIV ou FIV-ICSI avec transfert d'embryon ont donc été randomisés. 239 patientes ont été randomisées dans le groupe témoin et 228 dans le groupe hypnose (Figure 5).

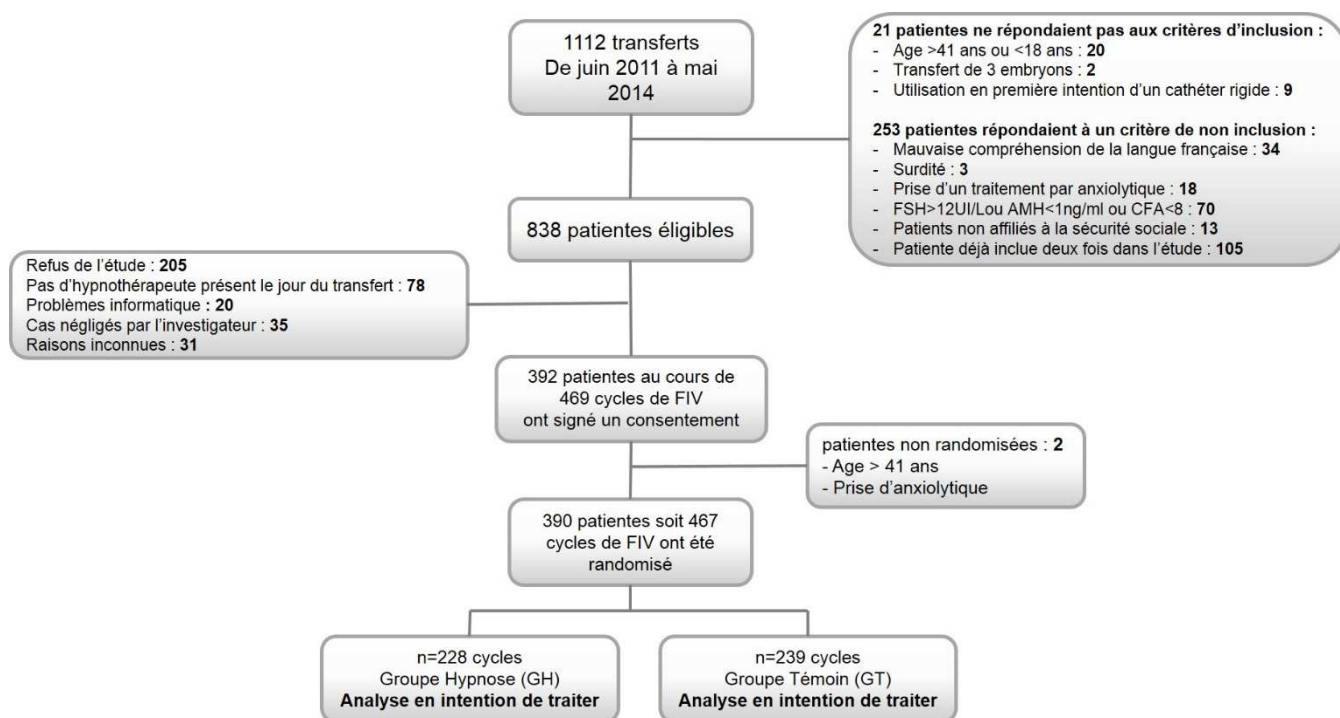


Figure 5 : Flow chart

I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION

392 patientes ont été incluses dans cette étude. L'âge moyen à l'inclusion était de $32,5 \pm 4,2$ ans. L'IMC moyen était de $23,8 \pm 4,6$ kg/m² (médiane 26 kg/m²). Les patientes incluses avaient pour 67,4% d'entre elles un niveau d'étude universitaire, 30% un niveau d'étude correspondant au lycée et 2,6 % au collège. 17,8% des patientes étaient fumeuses. 58% des patientes avaient une infertilité primaire et le délai d'infertilité moyen était de 33 mois \pm 24 (médiane 26 mois, [5-228]). Il s'agissait d'une infertilité primaire dans 58% des cas et 24% des patientes avaient un antécédent de fausse couche spontané (FCS). L'étiologie de l'infertilité retrouvée était féminine dans 23,5% des cas, masculine dans 40,2% des cas, mixte

dans 12,1% des cas et inexpliquée dans 24,2% des cas. L'évaluation de la réserve ovarienne retrouvait un taux de FSH moyen de $6,6 \pm 2,2$ UI/ml, un taux d'AMH moyen de $4,3 \pm 3,7$ ng/ml, un CFA moyen de $19,9 \pm 10,3$ pour les deux ovaires (Tableau I).

n = 392		Moyenne \pm écart type ou n (%)
Age (ans)		32,5 \pm 4,2
IMC (kg/m ²)		23,8 \pm 4,6
Niveau d'étude	- université	258 (67,4)
	- Lycée	115 (30)
	- Collège	10 (2,6)
Tabac		69 (17,8)
Infertilité primaire		225 (58)
Délai d'infertilité (mois)		33 \pm 24
ATCD de FCS		94 (24)
Type d'infertilité		
• Féminine		91 (23,5)
	- Tubaire	21 (5,4)
	- Troubles de l'ovulation	32 (8,3)
	- Endométriose	38 (9,8)
• Masculine		156 (40,2)
• Mixte		47 (12,1)
• Inexpliquée		94 (24,2)
FSH (UI/ml)		6,6 \pm 2,2
AMH (ng/ml)		4,3 \pm 3,7
CFA (n)		19,9 \pm 10, 3

Tableau I : Description de la population ; n=392 patientes incluses, dont 4 patientes ayant refusé secondairement pour lesquelles aucune données n'étaient disponibles.

II. ANALYSE DESCRIPTIVE DES CYCLES

Nous avons inclus 467 cycles dont 42,2% de FIV classique et 57,8% de FIV avec ICSI. Il s'agissait d'une première tentative dans 53,8% des cas. Le protocole de stimulation utilisé était un antagoniste dans 63,9% des cas, un agoniste long dans 33,9% et un agoniste court pour 2,2% des cycles de stimulation. La dose totale moyenne de gonadotrophines utilisées était 2160 UI avec déclenchement en moyenne au 11^{ème} jour. Le taux d'estradiol au déclenchement était de 1695 ng/l. A l'issue de la stimulation, 9,5 ovocytes étaient recueillis et 5,4 embryons étaient obtenus. En moyenne, 1,1 embryons ont été congelés à l'issue des cycles ce qui représentait 35,9% des tentatives. Il s'agissait d'un transfert de 1'embryon dans 37,7% des cas, de deux embryons dans 60,1% des transferts. Dans un cas, il a été décidé de

transférer trois embryons après la randomisation à la demande de la patiente. Le ou les embryons transférés étaient au stade J2 ou J3 dans 91,8% des cas et 8,2% des transferts ont été réalisés au stade J5. Concernant les caractéristiques du transfert, il durait en moyenne 11,5 minutes et la facilité était jugée à 1/10 par les transféreurs. Des saignements ont été observés dans 8,2% des cas. Au cours du transfert, en moyenne, la FC était mesurée à 75 bpm et la FR à 18 /min. Le score du STAI avant transfert était de 35,7/80 et après le transfert de 27,4/80 points. Il a été observé 13 évènements indésirables, 10 cas d'hyperstimulation ovarienne dont 3 nécessitant une hospitalisation, 2 cas de grossesse extra-utérine rompue et un cas d'abcès tubo-ovarien opéré. (Tableau II)

n = 467		Moyenne ± écart type ou n (%)
FIV		197 (42,2)
FIV-ICSI		270 (57,8)
Rang de tentative	- 1	249 (53,8)
	- 2	121 (6,1)
	- 3 et +	93 (19,9)
Protocole	- Protocole antagoniste	296 (63,9)
	- Protocole long	157 (33,9)
	- Protocole court	10 (2,2)
Jour du déclenchement		11 ± 1
Dose totale de gonadotrophine (UI)		2160 ± 825
Taux d'estradiol au déclenchement (ng/L)		1695 ± 927
Nombre d'ovocytes recueillis		9,5 ± 5,4
Nombre d'embryons obtenus		5,4 ± 3,6
Nombre d'embryons transféré	- 1	176 (37,7)
	- 2 et +	291 (62,3)
Age des embryons transférés	- J2 / J3	424 (91,8)
	- J5	38 (8,2)
Embryons congelés		166 (35,9)
Nombre d'embryons congelés		1,1 ± 1,8
Durée du transfert		11,5 ± 5,3
Facilité du transfert		1 ± 1,6
Présence de saignements		38 (8,2)
FC pendant le transfert (bpm)		75 ± 11
FR pendant le transfert (/min)		18 ± 4
STAI avant le transfert (/80 points)		35,7 ± 9,8
STAI après le transfert (/80 points)		27,4 ± 7,2
Evènements indésirables graves		13 (2,8)

Tableau II : Description des cycles, n = 467

III. COMPARABILITE DES GROUPES

228 cycles ont été inclus dans le groupe hypnose (GH) et 239 dans le groupe témoin (GT). En ce qui concerne les caractéristiques de la population, les deux groupes étaient comparables excepté le nombre de fumeuses qui était plus élevé dans le groupe GT (13,6% vs 23,4%) (Tableau III).

		Groupe HYPNOSE (GH) n=228	Groupe TEMOIN (GT) n=239	P
Deuxième inclusion		n = 39 (17,1)	n = 34 (14,5)	0,43
Age (ans)		32,6 ± 4,1	32,6 ± 4,3	0.94
IMC (kg/m ²)		24,1 ± 4,6	23,9 ± 4,8	0.64
Niveau d'étude	Collège Lycée Université	7 (3.1) 68 (29.8) 150 (65.8)	4 (1.7) 71 (29.7) 158 (66.1)	0.75
Tabac		31 (13,6)	55 (23,4)	0.007
ATCD hypnose		104 (45,6)	93 (39,6)	0.174
Durée infertilité (mois)		33,8 ± 24,9	32,4 ± 20,1	0.53
Type d'infertilité	primaire secondaire	136 (59,6) 92 (40,4)	126 (53,6) 109 (46,4)	0.19
ATCD FCS		61 (26,8)	61 (26)	0,98
ATCD GEU		13 (5,7)	21 (8,9)	0,18
ATCD IVG		8 (3,5)	12 (5,1)	0,39
ATCD IMG		4 (1,8)	6 (2,6)	0,55
Etiologie infertilité	Tubaire Ovulation Endométriose Masculine Mixte Inexpliquée	9 (3,9) 22 (9,6) 26 (11,4) 87 (38,2) 28 (12,3) 56 (24,6)	15 (6,4) 19 (8,1) 20 (8,5) 100 (42,6) 30 (12,8) 51 (21,7)	0.6
Antécédent d'insémination		90 (39,5)	76 (32,3)	0,11
FSH (UI / ml)		6,5 ± 2,2	6,7 ± 2,2	0.3
AMH (ng / ml)		4,4 ± 3,8	4,2 ± 3,9	0.62
CFA (n)		20,1 ± 10,4	18,7 ± 10,2	0.16
Spermogramme (millions de spermatozoïdes /ml)				
	> 1	108 (48)	105 (44,9)	0.78
	0.5 - 1	27 (12)	31 (13,2)	
	< 0.5	90 (40)	98 (41,9)	

Tableau III : Comparabilité des populations dans les deux groupes

Concernant les caractéristiques des cycles, en moyenne, le rang de tentative était plus élevé dans le groupe GH (1,86 vs 1,65 ; p=0,02) et le nombre d'embryon obtenu était plus élevé dans le groupe GH (5,8 vs 5,1 ; p=0,035). Le reste des paramètres évalués étaient comparables entre les deux groupes (Tableau IV).

		GH n=228	GT n=239	P
Rang de la tentative	1	110 (48,4)	139 (59,1)	0,06
	2	66 (28,9)	55 (23,4)	
	3 et +	52(22,8)	41 (17,4)	
Moyenne rang de la tentative		1,86± 1,03	1,65 ± 0,93	0.02
Protocole	long	87 (38,2)	70 (29,8)	0.15
	Antagoniste	137 (60,1)	159 (67,7)	
	court	4 (1,8)	6 (2,6)	
Jour déclenchement		10,67 ± 1,14	10,59 ± 1,24	0.49
Dose totale de gonadotrophine		2130 ± 811	2189 ± 840	0.45
Taux d'œstradiol au déclenchement		1747 ± 983	1644 ± 868	0.23
Nombre d'ovocytes recueillis		9,93 ± 5,38	9,09 ± 5,03	0,09
Nombre embryons obtenus		5,8 ± 3,7	5,1 ± 3,6	0.035
Type de Fécondation	FIV seule	101 (44.3)	96 (40.2)	0.36
	FIV avec ICSI	144 (63.2)	143 (59.8)	
Nombre d'embryons transférés	1	83 (36.4)	93 (38.9)	0,51
	2 et +	144 (63.6)	146(61.1)	
Type d'embryons transférés	J2/J3	196 (86)	213 (90,6)	0.12
	J5	22 (14)	16 (9,4)	
Embryons surnuméraires congelés		1,2 ± 1,8	0,9 ± 1,8	0.13
Elective single embryo transfer (e-SET)		58 (25,4)	49 (20,5)	0,21
Evènements indésirables graves		7 (3,1)	6 (2,5)	0,71

Tableau IV : Comparaison des caractéristiques des cycles de FIV ou FIV-ICSI dans les 2 groupes

IV. RESULTATS GROSSESSE

A. ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER

Le critère de jugement principal de cette étude était la survenue d'une grossesse intra-utérine visible à l'échographie réalisée entre 5 et 7 semaines après le transfert d'embryon. Le taux de

grossesse clinique par transfert était de 30,3% dans le groupe hypnose et 26,4% dans le groupe témoin mais cette différence n'était pas significative ($p=0,35$). En ajustant sur la consommation de tabac, le rang de la tentative et le nombre d'embryons obtenus en analyse multivariée, cette différence n'était pas significative ($p=0,57$) (Tableau V).

Le taux de grossesse biologique par transfert et le taux d'implantation n'étaient pas différents entre les deux groupes. Le taux de grossesse extra-utérine, le taux de grossesse gémellaire et le taux de grossesse arrêtée était similaire dans les deux groupes.

	GH n=228	GT n=239	OR	p	ORa	p
Grossesse intra-utérine échographique	69 (30,3)	62 (26,4)	1,2 (0,8-1,8)	0,35	1,12 (0,74 – 1,72)	0,57
Grossesse biologique (hcg>100UI)	76 (33,3)	71 (30,2)	1,2 (0,8-1,7)	0,47		
Sac gestationnel						
1	55 (24,1)	54 (22,6)				
2	14 (6,1)	8 (3,3)	--	0,31		
Taux d'implantation (%)	23,4 ± 39,1	18,8 ± 34,1	--	0,18		
Grossesse extra-utérine	2 (0,9)	5 (2,1)	0,4 (0,1-2,1)	0,27		
Grossesse arrêtée	5 (7,2)	5 (8,1)	0,9 (0,3-3,2)	0,86		

Tableau V : Résultats de l'analyse en intention de traiter des grossesses échographiques, des grossesses biologiques et de l'évolution des grossesses dans le GH et dans le GT (ORa = Odd Ratio ajusté)

B. ANALYSE *PER* PROTOCOLE

Pour l'analyse *per* protocole, nous avons sélectionné la population idéale qui respectait les critères d'inclusion. Dans cette population, nous avons 184 cycles dans le groupe hypnose et 188 dans le groupe témoin (figure 6). On retrouve les mêmes caractéristiques de la population mais pour les caractéristiques des cycles, le nombre d'embryons obtenu n'était plus différent entre les deux groupes (5,9 GH vs 5,2 GT ; $p=0,07$).



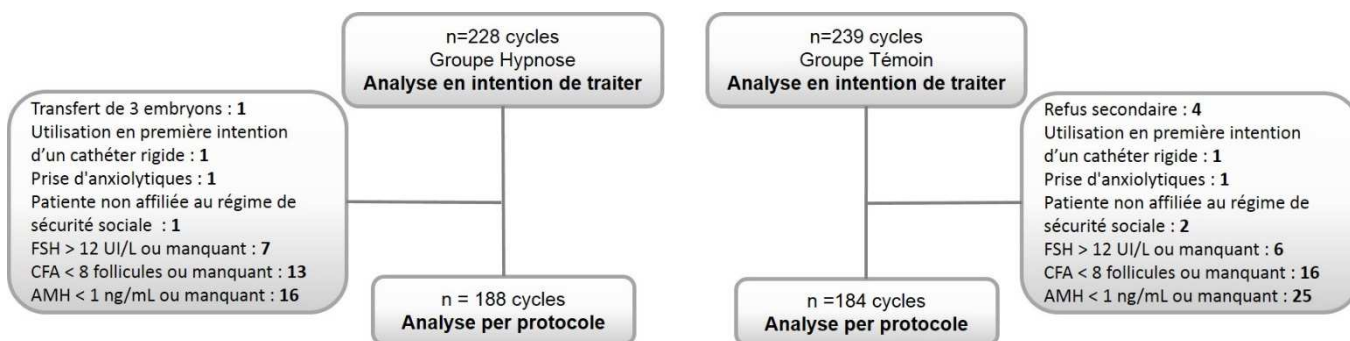


Figure 6 : Analyse *per* protocole

Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de grossesse échographique et le taux de grossesse biologique dans les deux groupes (Tableau VI).

	GH n=184	GT n=188	OR	p
Grossesse intra-utérine échographique	54 (28,7)	53 (28,8)	1 (0,6 - 1,6)	0,99
Grossesse biologique (hCG>100UI)	60 (31,9)	59 (32,1)	1,01 (0,7-1,5)	0,97

Tableau VI : Analyse *per* protocole des résultats des grossesses échographiques et grossesses biologiques (définies par un taux de hCG supérieur à 100 UI)

V. CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT

La difficulté du transfert évaluée par le transféreur était de 0,96 sur 10 dans le GH et 1,17 sur 10 dans le GT ($p=0,17$). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. La douleur pendant le transfert était cotée en moyenne à 0,8 sur 10 par les patientes et était similaire dans les deux groupes ($p=0,57$). Des saignements ont été observés dans 7% des cas dans le GH et dans 9,4% des cas dans le GT, cette différence n'était pas significative ($p=0,37$). La

satisfaction des patientes était en moyenne de 9,2 sur 10 dans le GH et 9,1 sur 10 dans le GT ($p=0,28$). Concernant la durée de transfert à partir de l'installation en position gynécologique, elle était de 14 minutes dans le GH et 9 minutes dans le GT. Cette différence était significative ($p<0,001$). La mesure des constantes au cours du transfert retrouvait une FC et une FR significativement plus basse dans le groupe hypnose comparé au groupe témoin (FC : 74bpm GH vs 77 bpm GT ; $p=0,004$ et FR : 18 GH vs 19 GT ; $p=0,02$) (Tableau VII).

	GH n=228	GT n=239	P
Difficulté du transfert (cotée sur 10)	0,96 ± 1,6	1,17 ± 1,6	0,17
EVA (cotée sur 10)	0,8 ± 1,3	0,8 ± 1,2	0,57
Présence de Saignements	16 (7%)	22 (9,4%)	0,37
FC pendant le transfert (bpm)	74 ± 10	77 ± 12	0,004
FR pendant le transfert (/min)	18 ± 4	19 ± 4	0,02
Durée du transfert (min)	14 ± 6	9 ± 4	< 0,001
Satisfaction (cotée sur 10)	9,2 +/-0,9	9,1 +/-1,2	0,28

Tableau VII : Résultats des caractéristiques du transfert.

VI. ANALYSE DE L'ETAT D'ANXIETE

L'anxiété était évaluée dans les deux groupes par le questionnaire du STAI avant et après le transfert. Il y avait des données manquantes de certains items du STAI, nous avons donc ajusté le score de STAI total sur le nombre de questions remplies. Avant le transfert les deux groupes avaient un score de STAI moyen comparable (35,7 vs 35,8 ; $p=0,99$). Après le transfert le score du STAI était significativement abaissé dans le groupe hypnose (25,4 vs 29,3 ; $p < 0,001$) (figure 7) et la variation du STAI était significativement plus importante dans le groupe hypnose (10,4 GH vs 6,4 GT ; $p < 0,001$). Le nombre de patientes ayant un score de STAI > 35 avant le transfert était équivalent dans les deux groupes. Chez ces patientes le taux grossesse était de 36 % vs 23,9% ($p=0,055$) (Tableau VIII).

	GH	GT	p
STAI (noté sur 80)	n=228	n=239	
avant transfert	35,7 ± 9	35,8 ± 10	0,99
après transfert	25,4 ± 6	29,3 ± 8	< 0,001
Variation STAI	10,4 ± 7	6,4 ± 6	< 0,001
STAI > 35 avant transfert	n = 100	n = 109	
Taux de grossesse échographique	36%	23,9%	0,055

Tableau VIII : Analyse de l'état d'anxiété par le test de STAI dans les des groupes.

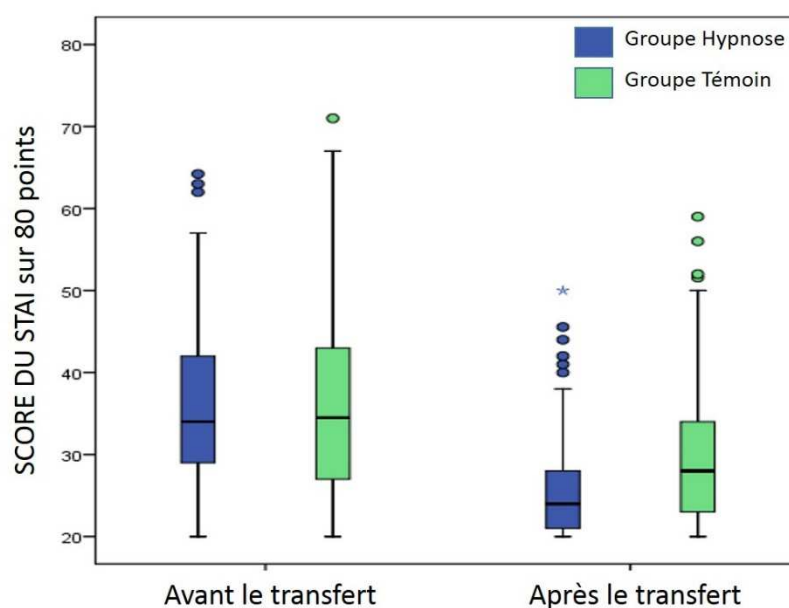


Figure 7 : Score de STAI sur 80 points avant et après le transfert dans le groupe hypnose (GH) et le groupe témoin (GT), * signifie $p < 0,005$

Concernant le mini STAI, l'analyse des 6 questions permettait de retrouver des résultats similaires à ceux du STAI sur 20 questions. Le score avant transfert était semblable dans les deux groupes alors que l'analyse après le transfert retrouvait un score significativement plus faible dans le groupe hypnose (7,8 GH *vs* 9,2 GT ; $p < 0,001$). De plus la variation du STAI était toujours plus importante dans le groupe hypnose (4,6 GH *vs* 2,9 GT ; $p < 0,001$). Lorsque le STAI avant transfert était supérieur à 12/24, le taux de grossesse était alors significativement plus élevé dans le groupe hypnose (35,8% GH *vs* 22,4% GT ; $p = 0,021$) (Tableau IX).

	GH	GT	p
Mini STAI avant transfert	12,3 ± 3,6	12,1 ± 3,8	0,55
Mini STAI après transfert	7,8 ± 2,1	9,2 ± 2,8	< 0,001
Variation du miniSTAI	4,6 ± 3,3	2,9 ± 3,0	< 0,001
Mini STAI avant transfert > 12	n = 120	n = 125	
Taux de grossesse intra utérine	35,8%	22,4%	0,021

Tableau IX : Analyse de l'état d'anxiété par le miniSTAI dans les deux groupes et l'influence de l'anxiété sur le taux de grossesse.

VII. ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DE L'HYPNOSE

Au cours des 228 transferts réalisés avec l'hypnose, l'immobilité de la patiente appréciée par le transféreur était retrouvée dans 99% des cas. La coopération de la patiente était présente dans 97% des cas. Une baisse de la FC était observée pour 162 patientes (71%) et une baisse de la FR chez 107 patientes (46,9%). Une catalepsie du bras a été réalisée par suggestion directe ou indirecte chez 137 patientes (60%), et maintenue pendant la totalité du transfert pour 122 patientes (54,7%).

Dans le groupe hypnose, nous avons défini un groupe avec des critères de transe positifs : il s'agit de l'association de la coopération de la patiente, d'une immobilité et de la baisse de la FC et de la FR ou bien la présence d'une catalepsie du bras maintenue pendant la totalité de la séance. Cette transe a donc été obtenue dans 71,5% des cas ($n=163 / 228$). Chez ces patientes, le taux de grossesse par transfert était de 34,4%. Ce taux était significativement plus élevé par rapport aux patientes du groupe hypnose qui ne répondaient pas aux critères de transe (20%, $p=0,03$). Mais le taux de grossesse n'était pas significativement différent dans le groupe hypnose répondant aux critères de transe et le groupe témoin (26,4% ; $p=0,09$) (Figure 8).

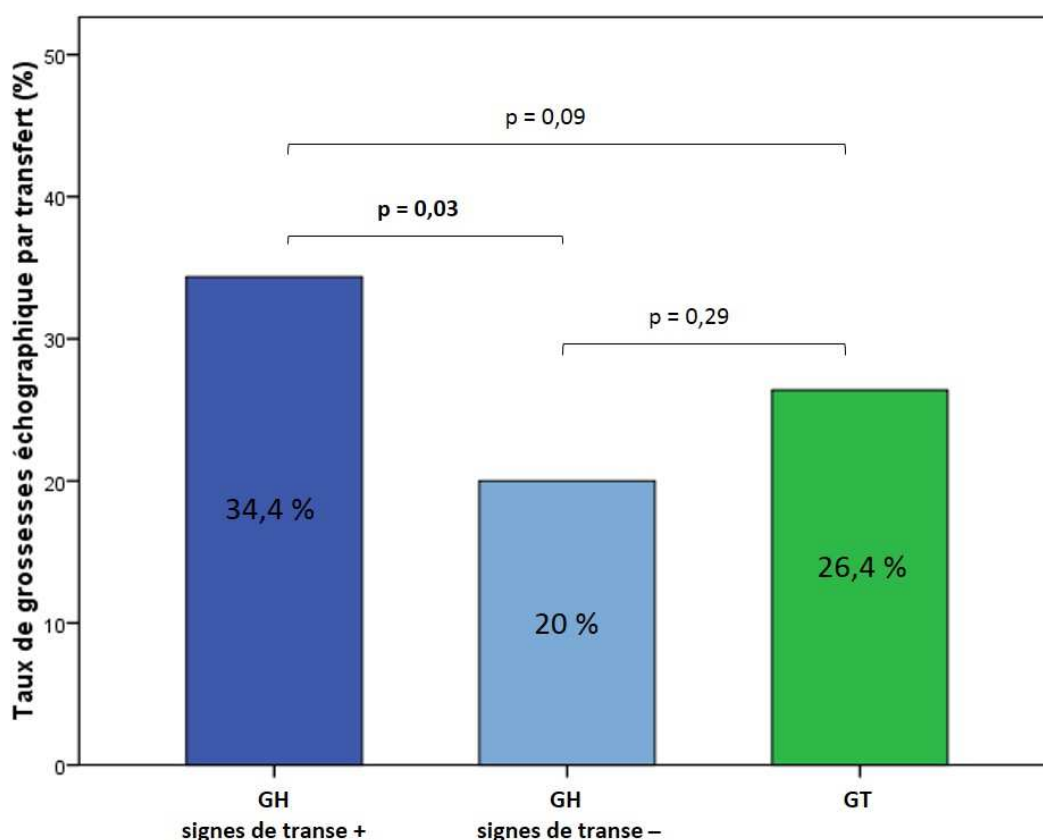


Figure 8 : Taux de grossesse par transfert dans le groupe hypnose qui répondait aux signes de transe (GH avec critères de transe +), le groupe hypnose qui ne répondait pas aux signes de transe (GH avec critères de transe -) et le groupe témoin (GT).

Lorsque l'on analyse le taux d'implantation soit le nombre d'embryons implantés sur le nombre d'embryons transférés dans les trois groupes, on observe que ce taux est significativement plus élevé dans le groupe hypnose avec signes transe positifs par rapport au groupe ne répondant pas au critère de transe et par rapport au groupe témoin (26,6% GH transe + vs 15,3% GH transe - ; $p=0,024$ et 18,8 % GT ; $p=0,0047$) (Figure 9).

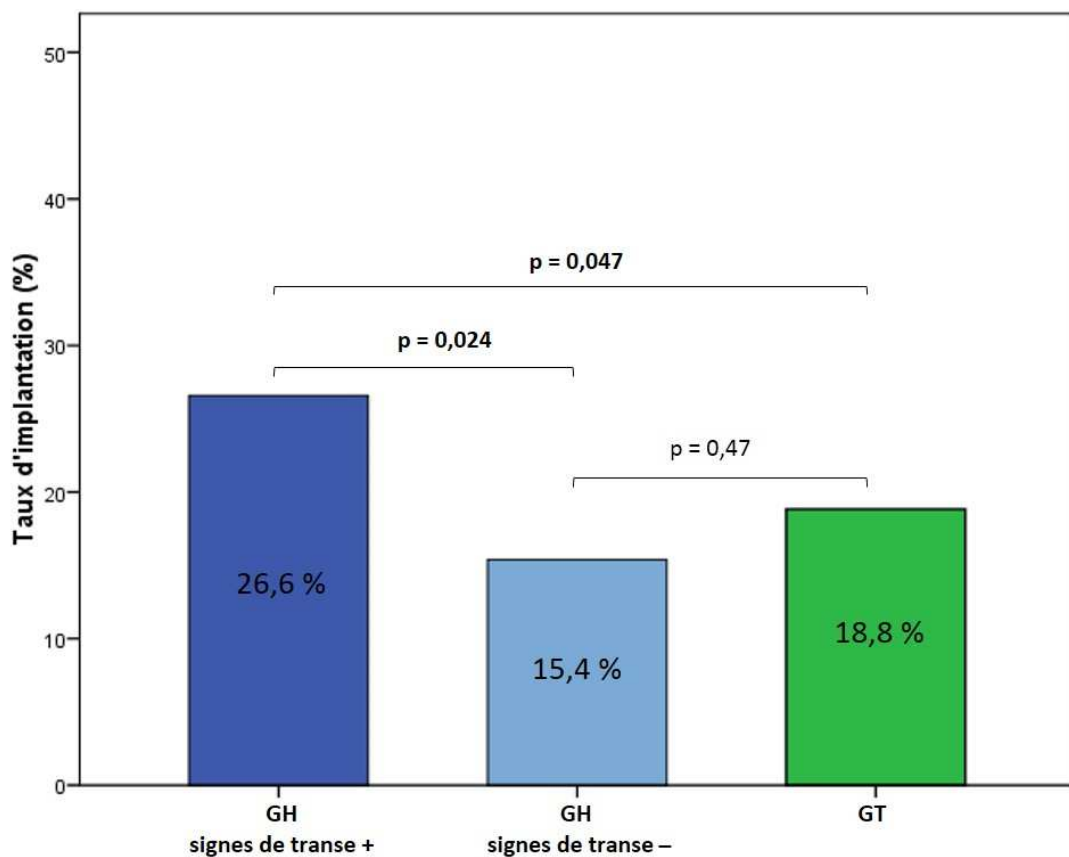


Figure 9 : Taux d'implantation (en pourcentage) dans le groupe hypnose répondant aux signes de trances (GH signes de transe +), le groupe hypnose ne répondant pas aux signes de transe (GH signes de transe -), et le groupe témoin (GT).

4ème Partie : DISCUSSION

De nombreuses études ont cherché à définir des paramètres permettant d'améliorer le taux de grossesse en FIV. Dans cette étude, nous avons choisi de nous intéresser à l'intérêt de l'hypnose au cours des transferts d'embryons. Par son action bénéfique sur l'anxiété et le relâchement musculaire qu'elle permet, l'hypnose pourrait diminuer les contractions utérines délétères pour l'implantation embryonnaire et ainsi améliorer les taux de grossesses. Une seule étude parue en 2006 s'est penchée sur cette question et rapportait une augmentation du taux de grossesse grâce à l'hypnose. Il s'agissait d'une étude rétrospective cas témoin sur 194 cycles de FIV. Le taux de grossesse dans le groupe hypnose était de 53,1% par transfert *vs* 30,2% dans le groupe témoins. Il est à noter que la durée d'infertilité était très différentes entre les deux groupes ; 4,7 ans dans le groupe hypnose et 7,4 ans dans le groupe témoin. Devant ces résultats étonnamment intéressants, nous avons donc réalisé une étude prospective randomisée dont la puissance était suffisante pour mettre en évidence une différence de taux de grossesse par transfert de 15% entre le groupe hypnose et le groupe témoin. Nous avons donc inclus 392 patientes au cours de 467 cycles, 228 dans le groupe hypnose et 239 dans le groupe témoin.

I. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le taux de grossesse par transfert était de 30,3% dans le groupe hypnose et 26,4% dans le groupe témoin ; cette différence n'était pas significative ($p=0,35$). Cependant nos deux groupes n'étaient pas équivalents sur la consommation de tabac, le nombre de fumeuses était plus élevé dans le groupe témoin, et le rang de la tentative était en moyenne plus élevé dans le groupe hypnose. Ces deux éléments étaient plutôt en faveur de l'hypnose. D'un autre côté, le nombre d'embryons obtenu était significativement plus élevé dans le groupe hypnose ce qui signifie que les tentatives du groupe hypnose étaient meilleures, en effet le nombre d'embryons obtenus est un bon élément prédictif de la survenue d'une grossesse en FIV (48). Pour nous affranchir de ces différences, nous avons réalisé une analyse multivariée en ajustant sur la consommation de tabac, le rang de la tentative et le nombre d'embryons obtenus. Le taux de grossesse échographique par transfert n'était toujours pas différent entre nos deux groupes ($p=0,57$). Notre étude, malgré une puissance suffisante ne permet pas de mettre en évidence une augmentation du taux de grossesse clinique de 15% par l'hypnose, ce qui va à l'encontre de ce qu'avaient retrouvé Levitas *et al.*, d'où l'importance des essais randomisés.

Ce résultat est confirmé par l'analyse *per* protocole pour laquelle nous avons retenu la population idéale de l'essai en éliminant les problèmes d'inclusion. Nous obtenions 184 cycles dans le groupes hypnose et 188 dans le groupe contrôle et le taux de grossesse par transfert n'était pas différent entre les deux groupes (28,7% GH *vs* 28,8% GT ; $p=0,99$). Donc l'hypnose ne permet pas d'obtenir une augmentation du taux de grossesse.

Par ailleurs le taux de grossesse du groupe témoin était comparable au taux de grossesse par transfert du centre entre 2011 et 2014 (28%, $p=0,79$).

II. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

A. AUTRES RESULTATS CONCERNANT LA GROSSESSE

Le taux de grossesse biologique et le taux d'implantation n'étaient pas différents entre les deux groupes (respectivement 33,3% GH *vs* 30,2% GT ; $p=0,47$ et 23,4% GH *vs* 18,8% GT ; $p=0,18$). L'incidence des GEU était comparable dans les deux groupes ainsi que la fréquence des grossesses multiples. La fréquence des grossesses multiples était comparable au niveau national qui est de 14% dans le rapport de l'agence de la biomédecine de 2011(1).

B. ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DU TRANSFERT

La difficulté du transfert appréciée par le médecin transféreur était globalement jugée très faible et n'était pas différente dans les deux groupes ($0,96 \pm 1,6$ *vs* $1,17 \pm 1,6$; $p=0,17$). De la même façon la douleur évaluée sur l'EVA notée sur 10 était également très faible et non différente dans les deux groupes ($0,8 \pm 1,3$ *vs* $0,8 \pm 1,2$; $p=0,57$). Finalement, on peut considérer que le geste du transfert d'embryon est peu difficile et très peu douloureux, on ne peut donc pas observer d'efficacité de l'hypnose sur ces paramètres. La satisfaction des patientes était globalement bonne et non différente dans les deux groupes (9,2 GH, 9,1 GT ; $p=0,28$). Les patientes étaient dans l'ensemble très satisfaites de la prise en charge dans le service, il n'était donc pas possible de mettre en évidence une amélioration de la satisfaction grâce à l'hypnose. L'absence de différence entre les deux groupes peut peut-être s'expliquer par le fait que les patientes du groupe témoin étaient prises en charge par des personnes

formées à l'hypnose. Or comme nous l'avons détaillé dans l'introduction, il existe différentes formes d'hypnose, l'hypnose conversationnelle et la séance d'hypnose. L'hypnose conversationnelle utilise les techniques de langages hypnotiques. Après plusieurs années de pratique, les praticiens formés à l'hypnose ont forcément modifié leur langage et leur discours et utilisent probablement malgré eux un discours hypnotique en dehors de toute séance d'hypnose. Cela entraîne un biais dans cette étude. Il aurait fallu que les patientes du groupe témoin ne soient prises en charge que par des personnes non formées à l'hypnose médicale.

Au cours du transfert, les paramètres vitaux étaient significativement abaissés en hypnose. La FC était de 74 ± 10 bpm dans le groupe hypnose et 77 ± 12 bpm dans le groupe témoin ($p=0,004$), la FR de 18 ± 4 /min dans le groupe hypnose et 19 ± 4 /min dans le groupe témoin ($p=0,022$). Il est en effet décrit qu'on observe une baisse de la FC et de la FR associée à un état d'hypnose (42).

Concernant la durée du transfert, elle était plus longue dans le groupe hypnose (14 min GH vs 9 min GT ; $p < 0,001$). Il semble en effet évident que la prise en charge en hypnose prenne plus de temps que la prise en charge standard. En effet, le recueil du thème de la patiente et la phase d'induction qui précèdent la procédure de transfert prennent du temps. Cependant il est important de noter que ces démarches supplémentaires ne durent que 6 minutes supplémentaires en moyenne par transfert, ce qui reste tout à fait acceptable. Néanmoins, pour limiter la perte de temps liée à l'hypnose, il semble nécessaire de déterminer un groupe de patiente pour lesquelles l'hypnose pourrait avoir un bénéfice et le leur proposer le jour du transfert.

C. ANALYSE DE L'ETAT D'ANXIETE

Nous avons pu mettre en évidence que l'hypnose permettait de diminuer l'anxiété. En effet, le score de STAI effectué avant le transfert était comparable dans les deux groupes alors que le même test effectué après le transfert était significativement plus bas dans le groupe hypnose ($24,5/80$ vs $29,3/80$; $p < 0,001$). De plus la réduction de l'anxiété était plus importante dans le groupe hypnose ($10,4$ vs $6,4$; $p < 0,001$). L'effet de l'hypnose sur l'anxiété au cours de procédures médicales et chirurgicales avait déjà été mis en évidence (41, 48). Par ailleurs en focalisant sur les patientes qui avaient un score de STAI élevé avant le transfert ($STAI > 35$, $n = 100$ dans le groupe hypnose et $n = 109$ dans le groupe témoins) le taux de grossesse par

transfert était de 36% dans le groupe hypnose et 23,9% dans le groupe témoin et cette différence tendait vers la significativité ($p=0,055$).

Au total, même si nous n'avons pas pu démontrer un effet de l'hypnose au cours des transferts d'embryons en FIV ou FIV-ICSI sur le taux de grossesse par transfert, nous avons retrouvé un effet de l'hypnose sur l'état d'anxiété. Certains résultats montrent que l'hypnose par son action sur l'anxiété pourrait améliorer les taux de grossesses. L'évaluation de l'anxiété était réalisée par le questionnaire du STAI forme état qui évalue l'état d'anxiété d'un individu. Ce questionnaire de 20 questions est un peu long à remplir pour les patientes. Il existe une forme raccourcie du STAI-YA avec seulement 6 questions sur les 20 existantes. Ce « miniSTAI » (annexe 3) a été validé et a montré une très forte corrélation avec la forme longue du STAI (47). Avec le miniSTAI, dans notre population, on retrouvait des résultats concordant avec le STAI. Avant le transfert il n'y avait pas de différence entre les deux groupes mais après le transfert, le score moyen du mini STAI était significativement plus bas dans le groupe GH par rapport au groupe GT et de la même façon, la variation du miniSTAI était plus importante dans le groupe GH par rapport au groupe GT. 120 patientes du groupe GH et 125 dans le groupe GT avaient un score de mini STAI supérieur à 12 avant le transfert. Chez ces patientes avec un score d'anxiété plus fort, le taux de grossesse était significativement plus élevé dans le groupe GH par rapport au groupe GT (35,8% GH vs 22,4 % GT ; $p=0,021$). Ce dernier résultat est très intéressant et confirme l'intérêt de l'hypnose au cours des transferts d'embryons chez les patientes les plus anxieuses. Alors que l'effet de l'anxiété sur les taux de grossesses est lui-même débattu, nous avons montré que la prise en charge d'un état d'anxiété en hypnose permet une amélioration significative du taux de grossesse.

III. ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DE L'HYPNOSE

Sur les 228 patientes qui ont bénéficié d'une séance d'hypnose au cours du transfert, 163 (72%) ont présenté des signes de transe. Nous avons défini cette transe hypnotique par l'association de la coopération de la patiente, l'immobilité et la baisse de la fréquence respiratoire (FR) et de la fréquence cardiaque (FC) au cours de la séance d'hypnose ou la présence d'une catalepsie maintenue pendant toute la durée du transfert.

L'état de transe hypnotique est décrit dans la littérature comme étant associé à une hypotonie musculaire et la diminution des paramètres vitaux (42). Par ailleurs, la catalepsie est décrite comme un élément permettant de ratifier la transe (50). Chez ces patientes, le taux de grossesse était de 34,4% par transfert significativement supérieur au taux de grossesse du groupe hypnose qui ne répondaient pas aux critères de la transe hypnotique (20% ; $p=0,033$) mais on ne retrouvait pas de différence entre le groupe hypnose répondant aux critères de transe et le groupe témoin (26%, $p=0,08$). Cependant, le taux d'implantation soit le pourcentage d'embryons implantés sur le nombre d'embryons transférés était quant à lui significativement plus élevé dans le groupe hypnose avec critères de transe positif (26,6%) par rapport au groupe hypnose ne répondant pas aux critères de transe (15,4% ; $p=0,024$) et au groupe témoin (18,8% ; $p=0,04$). La transe hypnotique aurait donc un effet sur l'implantation. Cela signifie que l'hypnose n'aurait d'intérêt que lorsqu'elle permet une transe hypnotique, la difficulté résidant dans le fait de définir cet état de transe. Dans la littérature, la définition d'un état hypnotique a été rendue possible grâce aux techniques d'imageries comme la tomographie par émission de positon (TEP). Le développement de l'imagerie cérébrale fonctionnelle et les recherches en neurosciences ont en effet permis de prouver depuis une dizaine d'années l'existence d'un état hypnotique défini comme un état d'activation corticale caractéristique, différenciant d'autres états de conscience telle que la veille, le sommeil, la somnolence (50, 51). Dans notre étude, nous avons tenté de définir l'état hypnotique avec les critères cliniques à notre disposition. L'immobilité et la coopération de la patiente étaient jugées par l'hypnothérapeute. Il faut prendre en compte que ces critères subjectifs pouvaient donc être perturbés par le désir de performance du thérapeute. Nous avons également associé des critères objectifs tels que la baisse des fréquences respiratoire et cardiaque qui étaient mesurées avant, pendant et après le transfert mais la corrélation de l'état hypnotique avec ces critères physiologiques est discutée (53). La présence d'une catalepsie maintenue pendant toute la durée du transfert permettait également de définir la transe positive car ce dernier paramètre est souvent défini comme un élément de ratification de la transe (49). Finalement, l'état d'hypnose reste difficile à définir, peut-être aurait-il fallu associer l'impression des patientes elles-mêmes sur l'efficacité de la transe. Pourtant, au vu de nos résultats, il semble nécessaire de pouvoir définir de façon précise cet état de transe car celui-ci semble permettre une augmentation du taux de grossesse par rapport aux patientes du groupe hypnose ne répondant pas aux critères de transe.

IV. LIMITES DE CETTE ETUDE

Dans cette étude, le nombre de sujets nécessaires était calculé pour mettre une différence de 15% du taux de grossesse clinique entre nos deux groupes. Cette différence avait été estimée à partir de la seule publication existante sur le sujet qui retrouvait une augmentation de 23,2% du taux de grossesse grâce à l'hypnose. Nous avons probablement surestimé l'impact de l'hypnose sur le taux de grossesse. Pour pouvoir mettre en évidence une plus petite différence, il faudrait continuer l'étude et l'ouvrir à d'autres centres mais l'utilisation de l'hypnose en assistance médicale à la procréation reste encore peu importante.

Dans cette étude, sur les 467 inclusions, nous avons repéré 91 erreurs d'inclusion et 4 patientes randomisées ont refusé secondairement la poursuite de l'étude. Cela pourrait induire un biais de sélection, même si nous avons confirmé l'absence d'effet de l'hypnose dans notre analyse per protocole.

Comme nous l'avons déjà évoqué le fait que les patientes du groupe témoin aient été prises en charge par les médecins et sages-femmes formés à l'hypnose induit un biais de confusion.

Par ailleurs, 5 hypnothérapeutes ont pris en charge les patientes du groupe hypnose. On peut imaginer que même s'ils ont reçu la même formation, le fait d'avoir été formés à des moments différents (deux en 2009, deux en 2010 et un en 2011) influence probablement l'effet de l'hypnose. Comme de nombreuses techniques de soin, les techniques hypnotiques sont soumises à une courbe d'apprentissage et une variabilité d'efficacité entre les thérapeutes. De plus, il existe également une variabilité de suggestibilité ou d'hypnotisabilité des individus. Celle-ci peut être évaluée par des échelles de suggestibilités comme l'échelle de Stanford. Nous avons choisi dans cette étude de ne pas sélectionner les patients les plus suggestibles car nous avons besoin de tester l'efficacité de l'hypnose dans notre population générale. Nous pourrions cependant envisager de tester les patientes grâce à ces échelles pour tenter de prédire un groupe de patientes pour lequel l'hypnose serait plus efficace.

CONCLUSION

Nous n'avons pas mis en évidence d'efficacité de l'hypnose au cours des transferts d'embryons après FIV ou FIV-ICSI sur le taux de grossesse.

Cependant, en définissant les caractéristiques de trances hypnotiques par l'association d'une immobilité, une coopération de la patiente ainsi qu'une baisse de la FR et de la FC ou la présence d'une catalepsie, nous avons observé que dans le groupe hypnose, les patientes qui répondaient aux critères de transe hypnotique obtenaient un taux de grossesse plus élevé (34,4% vs 20%, $p=0,03$). De plus le taux d'implantation était significativement plus élevé chez les patientes répondant aux critères de transe par rapport au groupe témoin (26,6% vs 18,8%, $p=0,047$) témoignant de l'importance de la transe hypnotique pour l'efficacité de l'hypnose sur l'implantation embryonnaire. Mais l'état hypnotique reste compliqué à définir, néanmoins, nous pourrions envisager de tester les patientes bénéficiant d'un transfert d'embryon par des échelles de suggestibilité afin de sélectionner celles pour qui l'hypnose pourrait être plus efficace.

Par ailleurs, nous avons pu montrer l'efficacité de l'hypnose sur l'état d'anxiété évaluée par le STAI. Cet effet était reproductible en utilisant une version raccourcie du STAI sur 6 questions (le miniSTAI) au lieu de 20. De plus, chez les patientes anxieuses qui avaient un score de miniSTAI supérieur à 12, on observait un taux de grossesse par transfert plus élevé dans le groupe hypnose par rapport au groupe témoin et cette différence était significative. L'hypnose pourrait donc être plus efficace chez les patientes les plus anxieuses. Nous pouvons donc imaginer que ce mini STAI, rapide à remplir, pourrait être proposé aux patientes avant le transfert et lorsque le score serait supérieur à 12, signifiant un niveau d'anxiété élevé, l'hypnose pourrait alors être proposée afin de baisser le niveau d'anxiété et améliorer le taux de grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la Biomédecine. Rapport d'activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2011.
2. Nikolaou D. Early ovarian ageing: a hypothesis: Detection and clinical relevance. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1137-9.
3. Dessolle L, Freour T, Ravel C, Jean M, Colombel A, Darai E, et al. Predictive factors of healthy term birth after single blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1220-6.
4. Eijkemans MJC, Lintsen AME, Hunault CC, Bouwmans CAM, Hakkaart L, Braat DDM, et al. Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1627-32.
5. Lintsen AME, Eijkemans MJC, Hunault CC, Bouwmans CAM, Hakkaart L, Habbema JDF, et al. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod.* 2007;22(9):2455-62.
6. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008;15(1):31-44.
7. Freour T, Masson D, Jean M, Bach K, Dejoie thomas, Barriere P. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(1):96-102.
8. Pattinson H, Taylor P, Pattinson M. The effect of cigarette smoking on ovarian function and early pregnancy outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 1991;55(4):780-3.
9. Gruber I, Just A, Birner M, Lösch A. Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril.* 2008;90(4):1249-52.
10. Lintsen AME. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1867-75.
11. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, et al. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(4):490-9.
12. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update.* 2013;19(1):26-36.
13. Van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):577-89.

14. Wu B, Shi J, Zhao W, Lu S, Silva M, Gelety TJ. Understanding reproducibility of human IVF traits to predict next IVF cycle outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(10):1323-30.
15. Xiao J, Su C, Zeng X. Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. Tian X, éditeur. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e106854.
16. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2004;351(23):2392-402.
17. Gremeau AS, Brugnon F, Bouraoui Z, Peikhrishvili R, Janny L, Pouly JL. [Outcome of elective single or double embryo transfer in first and second IVF/ICSI cycles]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011;39(2):70-5.
18. Wang JG, Douglas NC, Dicken C, Nakhuda GS, Guarnaccia MM, Sauer MV. Cryopreservation of supernumerary high quality embryos predicts favorable outcomes for patients undergoing repeated cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008;89(2):368-74.
19. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G, et al. Characterization of a top quality embryo, a step towards single embryo transfer. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2345-9.
20. Van Montfoort APA. Early cleavage is a valuable addition to existing embryo selection parameters: a study using single embryo transfers. *Hum Reprod.* 2004;19(9):2103-8.
21. Fauque P, Léandri R, Merlet F, Juillard J-C, Epelboin S, Guibert J, et al. Pregnancy outcome and live birth after IVF and ICSI according to embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(5):159-65.
22. Glujovsky D, Blake D, Bardach A, Farquhar C. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
23. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril.* 2001;76(5):863-70.
24. Spandorfer SD, Goldstein J, Navarro J, Veeck L, Davis OK, Rosenwaks Z. Difficult embryo transfer has a negative impact on the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;79(3):654-5.
25. Zenke U, Chetkowski RJ. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertil Steril.* 2004;82(4):850-6.
26. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006;85(3):728-34.

27. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998;13(7):1968-74.
28. Stoleru S, Teglas JP, Fermanian J, Spira A. Psychological factors in the aetiology of infertility: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 1993;8(7):1039-46.
29. Ebbesen SMS, Zachariae R, Mehlsen MY, Thomsen D, Hojgaard A, Ottosen L, et al. Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2173-82.
30. Matthiesen SMS, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2763-76.
31. Turner K, Reynolds-May MF, Zitek EM, Tisdale RL, Carlisle AB, Westphal LM. Stress and Anxiety Scores in First and Repeat IVF Cycles: A Pilot Study. Baradaran HR, éditeur. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e63743.
32. Merari D, Feldberg D, Elizur A, Goldman J, Modan B. Psychological and hormonal changes in the course of in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 1992;9(2):161-9.
33. Lintsen AME, Verhaak CM, Eijkemans MJC, Smeenk MJM, Braat DDM. Anxiety and depression have no influence on the cancellation and pregnancy rates of a first IVF or ICSI treatment. *Hum Reprod.* 2009;24(5):1092-8.
34. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ.* 2011;342(feb23 1):d223-d223.
35. Hashemi S, Simbar M, Ramezani-Tehrani F, Shams J, Majd HA. Anxiety and success of in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;164(1):60-4.
36. Fanchin R, Gellman S, Righini C, Ayoubi J-M, Olivennes F, Frydman R. Uterine Contraction Frequency at the Time of Embryo Transfer (ET) Is Correlated With Anxiety Levels. *Fertil Steril.* 2000;74(3):S252.
37. Roustang F, Benhaïem J-M. Qu'est-ce que l'hypnose? L'hypnose médicale. Med-Line Editions. 2003. p. 14.
38. Sliwinski J, Fisher W, Johnson A, Elkins G. pain and psychological distress during burn wound debridement: A critical review. *OA Alternative Medicine* 2013; 1 (1): 10.
39. Faymonville ME, Laureys S, Degueldre C, DelFiore G, Luxen A, Franck G, et al. Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis. *Anesthesiology.* 2000;92(5):1257-67.
40. Faymonville M-E, Roediger L, Del Fiore G, Delgueldre C, Phillips C, Lamy M, et al. Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis. *Cogn Brain Res.* 2003;17(2):255-62.

41. Kupers R, Faymonville ME, Laureys S. The cognitive modulation of pain: hypnosis- and placebo-induced analgesia. *Prog Brain Res.* 2005;150(251-269).
42. Faymonville M-E, Mambourg PH, Joris J, Vrijens B, Fissette J, Albert A, et al. Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress reducing strategies: a prospective randomized study. *Pain.* 1997;73(3):361-7.
43. Lang EV, Benotsch EG, Fick LJ, Lutgendorf S, Berbaum ML, Berbaum KS, et al. Adjunctive non-pharmacological analgesia for invasive medical procedures: a randomised trial. *The Lancet.* 2000;355(9214):1486-90.
44. Bioy A, Wood C, Celestin L'hopiteau I. L'aide-mémoire d'Hypnose. Dunod, Paris. 2010.
45. Levitas E, Parmet A, Lunenfeld E, Bentov Y, Burstein E, Friger M, et al. Impact of hypnosis during embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer: a case-control study. *Fertil Steril.* 2006;85(5):1404-8.
46. Gauthier J, Bouchard S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Inventory de Spielberger. *Can J Behav Sci.* 1993;25(4):559-78.
47. Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol.* 1992;(31):301-6.
48. Cai QF, Wan F, Huang R, Zhang HW. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2532-40.
49. Schnur JB, Kafer I, Marcus C, Montgomery GH. Hypnosis to manage distress related to medical procedures: a meta-analysis. *Contemp Hypn.* 2008;25(3-4):114-28.
50. Bonvin E, Benhaïem J-M. l'usage de l'hypnose dans le traitement de la dépression. L'hypnose médicale. Med Line Editions. 2003. p. 199.
51. Rainville P, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH, Price DD. Hypnosis modulates activity in brain structures involved in the regulation of consciousness. *J Cogn Neurosci.* 2002;14(6):887-901.
52. Faymonville M-E, Boly M, Laureys S. Functional neuroanatomy of the hypnotic state. *J Physiol-Paris.* 2006;99(4-6):463-9.
53. De Pascalis V, Ray WJ, Tranquillo I, D'Amico D. EEG activity and heart rate during recall of emotional events in hypnosis : relationships with hypnotizability and suggestibility. *Int Jounal Psychophysiol.* 1998;29(3):235-75.

ANNEXES

Annexe 1 : formulaire de consentement

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

EFFICACITE DE L'HYPNOSE SUR LES TRANSFERTS D'EMBRYONS
--

Promoteur : CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9

Initiales de la **patiente** : |__| - |__|

N° de la patiente : |__| |__|

Nom / Prénom de la patiente :

Date de naissance :/...../19.....

Adresse :

Le Docteur Catherine MORINIERE du CHU d'Angers, Service de Gynécologie-Obstétrique, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9

m'a proposée de participer à l'étude clinique "**Efficacité de l'hypnose sur les transferts d'embryons**".

J'ai lu et compris la notice d'information, dont j'ai obtenu la copie. Le médecin a répondu à toutes mes questions concernant l'étude. Je pourrai à tout moment, demander des informations complémentaires au Docteur Morinière (Tél : 02.41.35.42.13).

J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette étude. Ma participation est entièrement libre et volontaire. Cette étude n'engendrera aucun surcoût à ma charge. Je peux à tout moment décider de quitter l'étude sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraîne de conséquences dans la qualité de ma prise en charge. Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'ai compris que les données collectées à l'occasion de la recherche seront protégées dans le respect de la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe de l'investigateur, mandatées par le promoteur ou les représentants des autorités de santé.

J'accepte le traitement informatisé des données à caractère personnel me concernant dans les conditions prévues par la loi Informatique et liberté. J'ai été informée de mon droit d'accès et de rectification des données me concernant.

Je certifie être affiliée au régime de la Sécurité Sociale.

J'ai été informée que, conformément à la réglementation sur les études cliniques, le CPP Ouest II d'Angers a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche le 15 février 2011 et que l'AFSSAPS l'a également autorisée le 09 février 2011.

Investigateur

Patient

Nom, prénom:.....

Nom, prénom:.....

Date:.....

Date:.....

Signature :

Signature:

Fait en deux exemplaires originaux

Annexe 2 : Questionnaire d'Anxiété STAI

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION PERSONNELLE

Développé par Charles D. Spielberger
 en collaboration avec
 R.L. Gorsuch, R. Lushene, P.R. Vagg, et G. A. Jacobs
 Traduit et adapté par Janel G. Gauthier
 en collaboration avec Stéphane Bouchard
 IASTA (Forme Y-1)

Nom _____ Date _____ S _____
 Age _____ Sexe: M _____ F _____ T _____

CONSIGNES: Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés que les gens ont déjà utilisés pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis en encerclant le chiffre approprié à droite de l'énoncé, indiquez comment vous vous sentez maintenant, c'est-à-dire à ce moment précis. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop longtemps sur un énoncé ou l'autre mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez présentement.

	PAS DU TOUT	UN PEU	MODÉRÉMENT	BEAUCOUP
1. Je me sens calme	1	2	3	4
2. Je me sens en sécurité	1	2	3	4
3. Je suis tendu(e)	1	2	3	4
4. Je me sens surmené(e)	1	2	3	4
5. Je me sens tranquille	1	2	3	4
6. Je me sens bouleversé(e)	1	2	3	4
7. Je suis préoccupé(e) actuellement par des malheurs possibles	1	2	3	4
8. Je me sens comblé(e)	1	2	3	4
9. Je me sens effrayé(e)	1	2	3	4
10. Je me sens à l'aise	1	2	3	4
11. Je me sens sûr(e) de moi	1	2	3	4
12. Je me sens nerveux(se)	1	2	3	4
13. Je suis affolé(e)	1	2	3	4
14. Je me sens indécis(e)	1	2	3	4
15. Je suis détendu(e)	1	2	3	4
16. Je me sens satisfait(e)	1	2	3	4
17. Je suis préoccupé(e)	1	2	3	4
18. Je me sens tout mêlé(e)	1	2	3	4
19. Je sens que j'ai les nerfs solides	1	2	3	4
20. Je me sens bien	1	2	3	4

Appendix A: Self-evaluation questionnaire (Y-6 item)

Name Date

A number of statements which people have used to describe themselves are given below. Read each statement and then circle the most appropriate number to the right of the statement to indicate how you feel right now, at this moment. There are no right or wrong answers. Do not spend too much time on any one statement but give the answer which seems to describe your present feelings best.

	Not at all	Somewhat	Moderately	Very much
1. I feel calm	1	2	3	4
2. I am tense	1	2	3	4
3. I feel upset	1	2	3	4
4. I am relaxed	1	2	3	4
5. I feel content	1	2	3	4
6. I am worried	1	2	3	4

Please make sure that you have answered *all* the questions.

RESUME

Le transfert embryonnaire est une des étapes fondamentales de la prise en charge en assistance médicale à la procréation du désir d'enfant de nombreux couples. Beaucoup d'études cherchent à améliorer ce taux de grossesse. Plusieurs facteurs ont pu être identifiés pouvant influencer ce taux (l'âge, la réserve ovarienne, le délai d'infertilité, la qualité de stimulation...). Si un certain nombre de ces facteurs ne sont pas modifiables au moment du transfert, d'autres peuvent être modulables (qualité du transfert, contractilité utérine, stress, anxiété). L'hypnose par sa capacité à diminuer l'anxiété et le stress et amener un relâchement pourrait agir sur ces derniers facteurs. Pour évaluer l'intérêt de l'hypnose au cours des transferts d'embryons en fécondation *In Vitro*, nous avons réalisé une étude prospective incluant 467 patientes randomisées en deux groupes : un groupe hypnose (GH, n=228) bénéficiant de l'hypnose associé à la procédure standard de transfert d'embryon et un groupe témoin (GT, n=239) correspondant à la procédure standard de transfert. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de taux de grossesse échographique par transfert entre nos deux groupes (34% GH versus 26% GT, $p=0,35$). Cependant nous avons pu montrer que l'hypnose permettait de diminuer l'anxiété de façon significative et chez les patientes anxieuses avec un score d'anxiété supérieur à 12 (miniSTAI), le taux de grossesse était significativement plus élevé dans le groupe hypnose (35,8% GH versus 22,4% GT ; $p=0,021$). Ceci montre que l'intérêt de l'hypnose dans les transferts d'embryon est retrouvé pour les patientes les plus anxieuses.

MOTS CLES:

FECONDATION *IN VITRO*

TRANSFERT

EMBRYONS

TAUX DE GROSSESSE

HYPNOSE

ANXIETE

Embryo transfer is a fundamental step for *in vitro* fertilization (IVF) success. Lots of studies aimed to improve the pregnancy rate in IVF, many factors have been identified (age, ovarian reserve, infertility delay, stimulation quality...). If most of these factors can't be changed at the time of the embryo transfer, others can be modified (transfer quality, uterus contractions, stress, and anxiety). Hypnosis is known for being able to diminish anxiety and stress, to improve a relaxation state. In order to investigate the role of hypnosis during embryo transfer after IVF, we realised a prospective study randomizing 467 patients in two groups: hypnosis group (GH), n=228) in which hypnosis was associated to standard procedure during embryo transfer and control group (GT, n=235) with the standard procedure alone. We did not point out any difference on the echographic pregnancy rate between the two groups (34% GH versus 26% GT, p=0,35). However we managed to show that hypnosis was able to diminish anxiety state and that patients with a score of anxiety (miniSTAI) above 12 had a higher pregnancy rate in the hypnosis group (35,8% GH versus 22,4% GT ; p=0,021). This indicates that hypnosis during embryo transfer is interesting for anxious patients for improving pregnancy rate.

KEYWORDS:

IN VITRO FERTILIZATION

TRANSFER

EMBRYO

PREGNANCY RATE

HYPNOSIS

ANXIETY

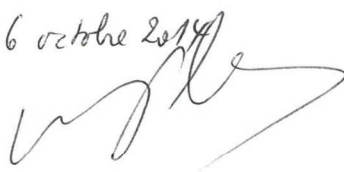
PERMIS D'IMPRIMER

**THÈSE DE Madame DOMIN-BERNHARD
Mathilde**

Vu, le Directeur de thèse



Vu, le Président du jury de thèse

le 6 octobre 2014


**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**


Professeur I. RICHARD



Vu et permis d'imprimer

ETUDE HYPNOART : L'INTERET DE L'HYPNOSE PENDANT LES TRANSFERTS D'EMBRYONS ; QUELLE INFLUENCE SUR LE TAUX DE GROSSESSE CLINIQUE ?

RESUME

Le transfert embryonnaire est une des étapes fondamentales de la prise en charge en assistance médicale à la procréation du désir d'enfant de nombreux couples. Beaucoup d'études cherchent à améliorer ce taux de grossesse. Plusieurs facteurs ont pu être identifiés pouvant influencer ce taux (l'âge, la réserve ovarienne, le délai d'infertilité, la qualité de stimulation...). Si un certain nombre de ces facteurs ne sont pas modifiables au moment du transfert, d'autres peuvent être modulables (qualité du transfert, contractilité utérine, stress, anxiété). L'hypnose par sa capacité à diminuer l'anxiété et le stress et amener un relâchement pourrait agir sur ces derniers facteurs. Pour évaluer l'intérêt de l'hypnose au cours des transferts d'embryons en fécondation In Vitro, nous avons réalisé une étude prospective incluant 467 patientes randomisées en deux groupes : un groupe hypnose (GH, n=228) bénéficiant de l'hypnose associé à la procédure standard de transfert d'embryon et un groupe témoin (GT, n=239) correspondant à la procédure standard de transfert. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de taux de grossesse échographique par transfert entre nos deux groupes (34% GH versus 26% GT, $p=0,35$). Cependant nous avons pu montrer que l'hypnose permettait de diminuer l'anxiété de façon significative et chez les patientes anxieuses avec un score d'anxiété supérieur à 12 (miniSTAI), le taux de grossesse était significativement plus élevé dans le groupe hypnose (35,8 % GH versus 22,4 % GT ; $p = 0,021$). Ceci montre que l'intérêt de l'hypnose dans les transferts d'embryon est retrouvé pour les patientes les plus anxieuses.

MOTS-CLES

fécondation in vitro

transfert

embryon

hypnose

anxiété

taux de grossesse

FORMAT



Mémoire



Article¹ :

☐ à soumettre

☐ soumis

☐ accepté pour publication

☐ publié

suivi par :

¹ statut au moment de la soutenance