



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Résultats des protocoles d'hyperstimulation ovarienne
contrôlée de type « long agoniste » en vue d'un 1er cycle de FIV
chez les patientes présentant des ovaires
polymicrokystiques échographiques :**

Etude rétrospective et comparative de 159 cycles

Présentée et soutenue publiquement le 6 Juin 2014 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Bruyneel Aude

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dewailly Didier

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Subtil Damien

Madame le Docteur Catteau-Jonard Sophie

Madame le Docteur Decanter Christine

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Robin Geoffroy

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

ABREVIATIONS:

AMH: Hormone anti-mullérienne

CFA: Compte folliculaire antral

E2: Œstradiol

ET: Embryons transférés

FCSP: Fausse-couches spontanées précoces

FIV: Fécondation in vitro

FSH: Follicle-stimulating hormone

GnRH: Gonadotropin releasing hormone

hCG: Human chorionic gonadotropin

OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome

ICSI: Intracytoplasmic sperm injection

IMC: Indice de masse corporelle

J2-J4: Bilan hormonal réalisé entre le 2^{ème} et 4^{ème} jour d'un cycle

JF: Jour du freinage

Js7: Septième jour de la stimulation ovarienne

JD: Jour du déclenchement

LH: Luteinizing hormone

OPK écho: Ovaires polymicrokystiques échographiques

POV: Ponction ovocytaire

SOPK: Syndrome des ovaires polymicrokystiques

T: Patientes témoins

TEC : Transfert d'embryons décongelés

TEF: Transfert d'embryons frais

VEGF: Vascular endothelial growth factor

Table des matières

RESUME	2
I.INTRODUCTION	4
II.MATERIELS ET METHODES	6
A. Type d'étude et population.....	6
B. Bilan hormonal et examen échographique.....	8
C. Protocole d'hyperstimulation contrôlée et issues clinico-biologiques.....	9
III.STATISTIQUES	12
IV.RESULTATS	13
A. Données hormonologiques et échographiques de base	13
B. Croissance folliculaire et aspects hormonologiques durant la stimulation	14
C. Résultats de la stimulation.....	15
V.DISCUSSION	16
A. Aspects phénotypiques cliniques, biologiques et échographiques.....	16
B. Stimulation et croissance folliculaire	20
C. Données biologiques ovocytaires et embryonnaires	22
D. Taux de grossesses	25
E. Taux de fausses couches spontanées précoces.....	26
F. Taux de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.....	27
VI.CONCLUSION	28
VII.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30
VIII.ANNEXES	36
Tableau 1: Données cliniques, hormonales et échographiques de base.....	36
Tableau 2: Profil de croissance folliculaire et hormonal pendant la stimulation.	37
Figure 1: Evolution des taux de testostérone durant la stimulation.	38
Figure 2: Evolution des taux de delta4androstènedione durant la stimulation.....	38
Tableau 3: Résultats et issues de FIV post- stimulation.	39
Figure 3: Issues de FIV après transfert d'embryons « frais ».	42
Figure 4: Issues de FIV après transfert d'embryons « frais » + décongelés.....	43
Tableau 4: Comparaison des études similaires à notre étude.	44

RESUME

Objectif: La présence d'ovaires polymicrokystiques échographiques (OPK écho) isolés est retrouvée fréquemment chez les patientes normo-ovulantes. Décrits comme une variante de la normale par certains ou comme un phénotype atténué de syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK) par d'autres, les OPK écho isolés sont peu étudiés. Le but de cette étude est de définir le profil de réponse à la stimulation ovarienne et l'issue clinico-biologique en FIV des patientes OPK écho en les comparant à des patientes SOPK et témoins.

Matériels et Méthodes: Etude rétrospective comparant le phénotype, la réponse à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée de type « long agoniste » et l'issue clinico-biologique d'une première tentative de FIV chez 47 patientes présentant un OPK écho, 63 patientes présentant un SOPK et chez 49 patientes témoins.

Résultats: Le jour de l'injection d'hCG (JD), le nombre de follicules dominants > 15 mm est identique dans les trois groupes. En revanche, le nombre de follicules intermédiaires est significativement plus élevé dans les groupes OPK écho et SOPK par rapport au groupe témoin. L'oestradiolémie à JD est significativement plus élevée chez les SOPK et OPK écho par rapport aux témoins. La cinétique des taux de testostérone et de delta4androstènedione en cours de stimulation est identique entre les patientes SOPK et OPK écho. Les patientes SOPK et OPK écho ont un nombre significativement plus élevé d'ovocytes totaux et en métaphase 2 que les témoins. Le ratio ovocytes en métaphase 2/ follicules >15 mm est significativement plus élevé dans les groupes SOPK et OPK écho que pour les témoins (1,39 (+/-0,96) et 1,08 (+/-0,70) versus 0,70 (+/-0,24) ; p=0,0048) alors que le ratio ovocytes en métaphase

2/ follicules ≥ 13 mm est identique dans les trois groupes. Le nombre d'embryons obtenus est significativement plus élevé chez les patientes SOPK par rapport aux témoins (6 [0,0-15,0] vs 4 [0,0-12,0]; $p < 0,05$) mais il n'y pas de différence significative entre les patientes SOPK et OPK écho et entre les patientes OPK écho et témoins. Les taux d'implantation et de grossesses cumulées sont comparables entre les trois groupes.

Conclusion: Alors que le phénotype clinique et hormonologique (hormis l'AMH) des OPK écho est comparable à celui des témoins et que leur phénotype échographique est identique à celui des SOPK, cette étude montre que, en condition de stimulation ovarienne, le profil de réponse à la stimulation et l'issue clinico-biologique sont comparables à ceux des patientes SOPK.

**Résultats des protocoles d'hyperstimulation ovarienne
contrôlée de type « long agoniste » en vue d'un 1^{er} cycle de
FIV chez les patientes présentant des ovaires
polymicrokystiques échographiques:
Etude rétrospective et comparative de 159 cycles**

I. INTRODUCTION

La présence d'ovaires polymicrokystiques échographiques est l'un des piliers de la triade composant la définition du syndrome des ovaires polymicrokystiques du consensus de Rotterdam (1). Cependant, il reste sujet à controverse puisque celui-ci est retrouvé fréquemment chez les patientes normo-ovulantes (21 à 63 %) (2–7). Du fait de l'hétérogénéité des études, en ce qui concerne la définition exacte de ces patientes ayant des ovaires polymicrokystiques échographiques (OPK écho), ces données doivent être interprétées avec prudence. En effet, dans ces études, les patientes présentaient des ovaires polymicrokystiques mais aussi, pour certaines, une hyperandrogénie clinique et/ou biologique et parfois des irrégularités menstruelles. De plus, du fait des avancées de résolution et de qualité échographique, les études plus récentes ont pris en compte des tailles de follicules antraux de plus en plus petites, contribuant à une augmentation de la prévalence des patientes OPK écho (5,6).

Décrits comme étant une variante de la normale par certains (8) ou comme un phénotype atténué de SOPK par d'autres (9,10), les ovaires polymicrokystiques

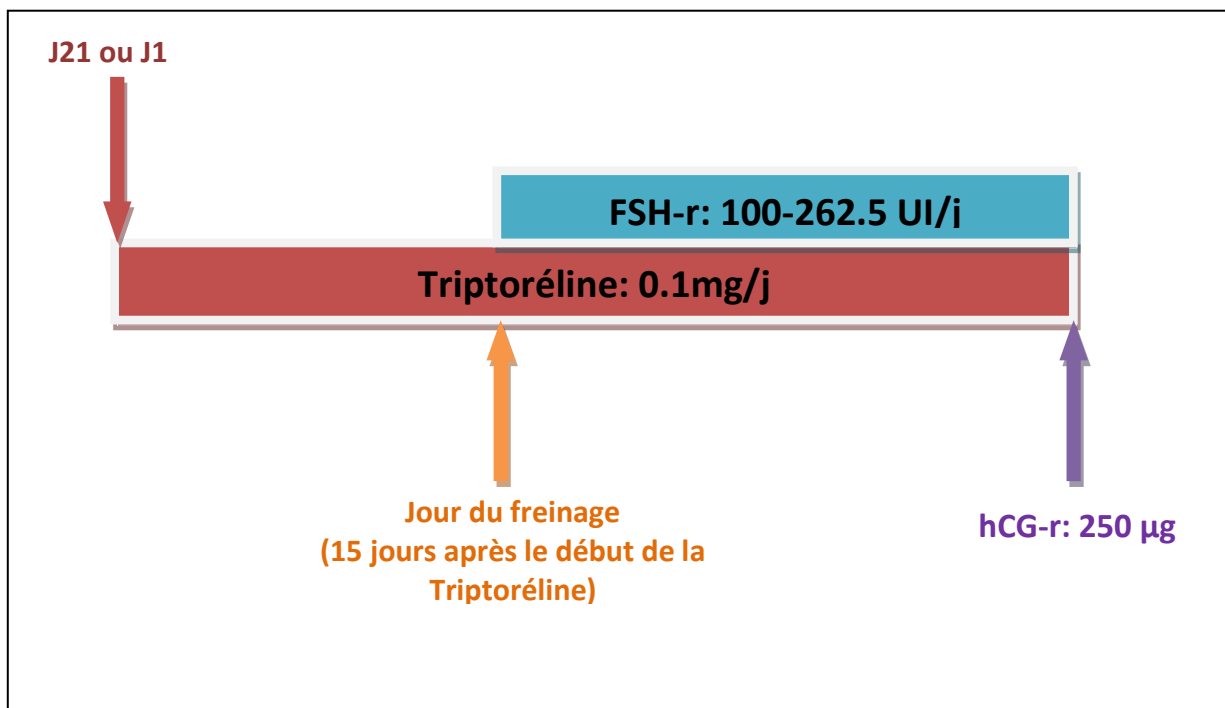
échographiques isolés sont peu étudiés et leur profil exact n'est pas clairement établi malgré leur fréquence. Il semble que cette population de patiente soit hétérogène et difficile à définir en ce qui concerne leur profil métabolique, leur réponse à la stimulation ovarienne et l'issue clinico-biologique des patientes prises en charges en FIV. Nous proposons de comparer cette population de patientes OPK écho, aux patientes ayant un syndrome des ovaires polymicrokystiques avéré et à des patientes « témoins », normo-ovulantes ayant une réserve ovarienne normale. Afin de réaliser une stimulation ovarienne optimale, il est important de savoir s'il s'agit d'une entité à part entière ou d'un phénotype intermédiaire avec ces deux autres populations de patientes.

Le but de cette étude est donc de définir le profil de stimulation et l'issue clinico-biologique en FIV et ICSI de ces trois groupes de patientes.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Type d'étude et population:

Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur les résultats du centre d'assistance médicale à la procréation du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille concernant 159 patientes âgées de 21 à 38 ans. Ces dernières ont toutes bénéficié d'une première tentative de FIV ou d'ICSI entre 2008 et 2011, en ayant recours à un protocole agoniste long.



Seuls les résultats de cette première tentative sont recueillis. Les ICSI considérées comme « difficiles » sont celles réalisées pour une oligospermie extrême ou une cryptoazoospermie. Ont été exclues, les femmes de plus de 38 ans, celles ayant un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 17 kg/m^2 ou supérieur à 35 kg/m^2 , celles

ayant une concentration de FSH supérieure à 10 UI/L et les patientes ayant une endométriose de stade 3 et 4. Trois groupes ont été constitués: un premier groupe de 63 patientes présentant un syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK), un deuxième groupe de 47 patientes présentant des ovaires polymicrokystiques échographiques sans trouble du cycle et/ou hyperandrogénie (nommé « OPK écho »), et un dernier groupe de 49 patientes témoins (cycles ovulatoires, réserve ovarienne normale et absence d'hyperandrogénie clinique et biologique).

Les patientes SOPK et OPK écho ont été recrutées à partir de deux travaux réalisés antérieurement dans notre service. La première série comparait deux types de protocoles longs agonistes (avec ou sans pré-traitement par pilule oestroprogestative) dans une population de patientes OPK (SOPK et OPK écho) (11). Nous avons extrait de cette série, uniquement les patientes qui ont bénéficié d'un protocole agoniste long sans pré-traitement par contraception oestroprogestative. L'autre série a fait l'objet d'un mémoire de DESC de médecine de la reproduction et comparait le protocole agoniste long et le protocole antagoniste en première intention chez des patientes OPK (SOPK et OPK écho) (12).

Le diagnostic de SOPK a été posé lorsque les patientes présentaient 2 des 3 critères suivants (critères issus de la conférence de consensus de Rotterdam(1)): un trouble du cycle (oligo-spanioménorrhée ou aménorrhée), une hyperandrogénie clinique et/ou biologique, des ovaires polymicrokystiques échographiques définis dans notre équipe par plus de 19 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des deux ovaires (13) ou un volume ovarien supérieur à 10 ml.

Le diagnostic d'OPK écho a été posé lorsque les patientes présentaient des ovaires polymicrokystiques échographiques définis dans notre équipe par plus de 19 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des deux ovaires (13) ou un volume ovarien supérieur à 10 ml. Les patientes présentaient par ailleurs des cycles ovulatoires et une absence d'hyperandrogénie clinique et biologique.

Le groupe témoin a été constitué de patientes incluses rétrospectivement et prises en charge dans le même service, durant la même période, ayant de 8 à 18 follicules par ovaire, une AMH comprise entre 16 et 30 pmol/L (soit entre 2,2 et 4,2 ng/mL), des cycles ovulatoires et une absence d'hyperandrogénie clinique et biologique.

B. Bilan hormonal et examen échographique :

Les dosages hormonaux ont été réalisés au cours de la phase folliculaire précoce (entre le deuxième et quatrième jour du cycle menstruel). Chez les patientes SOPK présentant une dysovulation, une hémorragie de privation a pu être déclenchée, si besoin, par administration de dydrogestérone (10mg par jour pendant 10 jours). FSH, LH et E₂ ont été dosés sur un automate Cobas (Roche Diagnostics, Meylan, France). L'AMH a été dosée en utilisant un kit de deuxième génération immuno-enzymatique AMH-EIA (refA16507) de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France). La testostérone totale a été dosée par la technique RIA avec la trousse Coat A count (Siemens DPC USA), la delta4androstènedione par la technique LC MS M. Des dosages de 17-OH progestérone, prolactine et TSH ont été réalisés afin d'éliminer les diagnostics différentiels du SOPK (1).

C. Protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée et issues clinico-biologiques:

Le choix de la dose de départ de gonadotrophines dépend de l'âge, de la réserve ovarienne et de l'IMC de chaque patiente. Elle est adaptée, secondairement, en cours de stimulation en fonction du monitoring échographique et biologique (E₂ et LH). Au cours de chaque monitoring, des mesures échographiques folliculaires ont été réalisées selon un protocole standardisé. Les follicules ont été comptés et classés en 4 catégories de tailles : 6-9mm ; 10-12 mm; 13-15mm ; > 15mm en utilisant le même échographe (Voluson, General Electrics, France).

Toutes les patientes ont été traitées par le protocole agoniste long, « Gold standard » lors de la période de recrutement des patientes, qui associe un agoniste de la GnRH à demi vie courte, la triptoréline (0.1mg/j ; Decapeptyl[®]; Ipsen, Boulogne Billancourt, France) associé à de la FSH recombinante en injection sous-cutanée : Puregon[®] (MSD, Courbevoie, France) ou Gonal F[®] (Merck Serono, Lyon, France). L'agoniste est débuté en milieu de phase lutéale du cycle précédent la tentative d'ICSI ou de FIV en cas de cycle ovulatoire ou à J1 en cas de trouble du cycle. La FSH est introduite pour toutes les patientes après 12 à 15 jours d'agonistes de la GnRH seul après vérification par échographie pelvienne, dosages d'E₂ et LH que la désensibilisation hypophysaire est effective.

Une fois la stimulation débutée, la croissance folliculaire est monitorée par dosage de l'oestradiolémie et compte folliculaire par échographie endovaginale. La maturation folliculaire et ovocytaire terminale est déclenchée par une injection sous-cutanée de 250 µg d' hCG recombinante (Ovitrelle[®], Merck Serono, Lyon, France) lorsqu'au moins 3 follicules de plus de 17 mm sont mesurés en échographie endovaginale.

Une ponction ovocytaire est réalisée sous diazanalgésie, par voie transvaginale échoguidée, environ 36 h après l'administration de l'hCG recombinante sous-cutanée.

Les transferts d'embryons ont été réalisés deux à trois jours après la ponction ovocytaire. Les embryons « Top quality » ont été définis par les critères suivants : présence de 4 ou 5 blastomères à J2 et au moins 7 blastomères à J3, blastomères de tailles égales, absence de blastomères multinucléés, et moins de 10% de fragments anucléés (14).

La congélation des embryons dans notre laboratoire est basée sur la régularité et le nombre des blastomères, la fragmentation et l'absence de blastomère multinucléé des embryons J2 ou à J3. Les embryons éligibles pour la congélation lente sont les embryons présentant 3, 4 ou 5 blastomères, moins de 10% de fragments anucléés et aucun blastomère multinucléé à J2. Si la congélation a lieu à J3 le nombre de blastomères doit être de 6, 7 ou 8.

Le soutien de phase lutéale consiste en l'administration de 600 mg par jour de progestérone micronisée en intra-vaginal dès le soir de la ponction ovocytaire. En cas de grossesse, la progestérone est poursuivie jusqu'à 8 semaines d'aménorrhées.

La grossesse clinique est une grossesse avec présence d'un sac gestationnel intra ou extra-utérin confirmé en échographie. La grossesse évolutive est une grossesse intra-utérine évoluant au-delà du premier trimestre de grossesse. Les taux de grossesses cliniques et évolutives ont été calculés par ponction et par transfert. Les taux cumulés de grossesses cliniques et évolutives représentent le nombre de grossesses cliniques et évolutives issues des transferts d'embryons frais et

décongelés. Ceux-ci ont été calculés par ponction et par transfert. Le taux d'implantation a été défini comme le ratio entre le nombre de sacs gestationnels et le nombre d'embryons transférés.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne a été pris en compte lorsque les patientes ont présenté des signes cliniques, biologiques et/ou échographiques nécessitant au minimum une surveillance ambulatoire régulière et l'instauration d'un traitement spécifique (héparines de bas poids moléculaire) voire une hospitalisation.

Toutes les patientes ont reçu un protocole de stimulation minimal pour la préparation endométriale en vue de transferts d'embryons décongelés. Elles ont débuté un traitement par FSH recombinante (50 à 75 UI par jour dès le deuxième jour des règles) avec monitoring échographique et hormonal conventionnel. Un déclenchement de la maturation folliculaire et ovocytaire terminale par 250 µg d'hCG recombinante (Ovitrelle[®], Merck Serono, Lyon, France) a été décidé s'il y a présence d'un follicule d'au moins 17 mm de diamètre, avec oestradiolémie concordante et endomètre ≥ 7 mm. Les embryons congelés à J2-J3 ont été transférés 5 jours après l'administration de l'hCG recombinante.

III. STATISTIQUES

Les paramètres qualitatifs ont été décrits par la fréquence et le pourcentage. Les paramètres numériques ont été exprimés en termes de médiane et de 5^{ème} et 95^{ème} percentiles. La normalité de la distribution d'un paramètre numérique a été étudiée par le test de Shapiro Wilk.

Pour comparer les trois groupes, le test de Kruskal-Wallis a été réalisé pour les paramètres numériques et le test du Khi-deux ou le test de Fisher exact a été utilisé pour les paramètres qualitatifs. Des tests post-hoc ont été réalisés en appliquant la correction de Bonferroni.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3). Une p value < 0.05 a été considérée comme significative.

IV. RESULTATS :

A. Données hormonales et échographiques de base:

Ces données sont représentées dans le tableau 1.

Les trois groupes sont comparables concernant l'âge et les taux d'ICSI.

Il existe une différence significative entre les trois groupes (SOPK, OPK écho et témoins) concernant l'IMC. La médiane et la répartition des différents sous-groupes d'IMC sont statistiquement différentes entre les patientes SOPK et OPK écho et entre les patientes SOPK et témoins. A l'inverse, il n'existe pas de différence d'IMC entre les patientes OPK écho et témoins.

Concernant les androgènes, les taux sanguins de base de delta4androstènedione sont statistiquement plus élevés chez les patientes SOPK par rapport aux patientes OPK écho et témoins. La testostérone de base est plus élevée chez les patientes SOPK par rapport aux patientes témoins et il existe une tendance non significative entre les patientes SOPK et OPK écho. Il n'existe pas de différence significative entre patientes OPK écho et témoins ni pour la delta4androstènedione ni pour la testostérone.

Les trois groupes sont statistiquement différents pour l'AMH et les surfaces ovariennes. Les taux d'AMH et les surfaces ovariennes des patientes SOPK sont plus élevés que chez les patientes OPK écho qui, eux-mêmes, sont plus élevés que ceux des patientes témoins.

Le compte folliculaire antral est statistiquement différent entre les patientes SOPK et témoins et entre les patientes OPK écho et témoins mais est comparable entre SOPK et OPK écho.

Une oestradiolémie plus élevée, le jour du déclenchement (JD), est dosée dans ces deux groupes par rapport au groupe témoin (tableau 2).

B. Croissance folliculaire et aspects hormonologiques durant la stimulation:

Ces données sont représentées dans le tableau 2.

Le nombre de follicules entre 6 et 9 mm au septième jour de stimulation (Js7) est supérieur dans les groupes SOPK et OPK écho par rapport au groupe témoin, et, est comparable entre les groupes SOPK et OPK écho.

Le nombre moyen de follicules intermédiaires en croissance compris entre 10-12 mm et 13-15 mm, le jour du déclenchement (JD), est significativement plus élevé dans les groupes SOPK et OPK écho par rapport au groupe témoin, et, est comparable entre le groupe SOPK et OPK écho.

Les taux testostérone le jour du freinage (JF) sont significativement plus élevés chez les patientes SOPK par rapport aux patientes OPK écho. Il n'existe pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les androgènes durant les autres phases de la stimulation ovarienne (Js7 et JD).

C. Résultats de la stimulation:

Les résultats de la stimulation sont représentés dans le tableau 3.

La dose totale de FSH est plus basse dans les groupes SOPK et OPK écho par rapport au groupe témoin.

Les patientes des groupes SOPK et OPK écho ont un nombre significativement plus élevé d'ovocytes totaux et d'ovocytes en métaphase 2 que le groupe des patientes témoins et il n'existe pas de différence entre les groupes SOPK et OPK écho.

Les moyennes des ratios ovocytes en métaphase 2/follicules > 15 mm sont significativement plus élevées chez les patientes SOPK et OPK écho par rapport aux patientes témoins.

Les moyennes des ratios ovocytes en métaphase 2/follicules \geq 13 mm sont comparables entre les trois groupes de patientes.

Le nombre d'embryons obtenus est significativement plus élevé dans le groupe SOPK par rapport au groupe témoin mais il n'existe pas de différence significative entre les groupes OPK écho et témoins.

Les taux de grossesses cliniques et évolutives cumulées par ponction et par transfert sont comparables entre les trois groupes (Figure 4).

V. DISCUSSION :

L'objectif principal de cette étude rétrospective est la comparaison des profils de stimulation ovarienne et des issues clinico-biologiques de FIV ou d'ICSI entre des patientes SOPK, OPK écho et témoins. Notre étude inclut uniquement des tentatives en premier rang, réalisées avec un protocole « long » utilisant les agonistes de la GnRH, celui-ci étant le «Gold standard » lors de la période d'inclusion des patientes de 2008 à 2011. Malgré une utilisation majoritaire des antagonistes de la GnRH chez les patientes SOPK, ces dernières années, afin d'éviter le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, il ne semble pas exister de perte de chance en ce qui concerne les taux de grossesses, puisque ceux-ci sont comparables entre les deux types de protocoles (15).

A. Aspects phénotypiques cliniques, biologiques et échographiques:

Concernant l'âge, les trois groupes sont comparables. Les patientes OPK écho sont décrites différemment selon les auteurs. Elles constituent, pour certains, une population hétérogène avec différents niveaux de troubles de l'ovulation, allant d'une population de femmes normo-ovulantes à un phénotype occulte de SOPK (2) ou a contrario une population homogène de femmes présentant toutes, un phénotype très atténué de SOPK (9,10).

Dans notre étude, les phénotypes cliniques et biologiques (en dehors de l'AMH) des patientes présentant un OPK écho sont comparables à celui des patientes témoins. Concernant l'IMC, il n'a pas été réalisé d'appariement mais celui-ci est représentatif des phénotypes de chaque groupe de patientes en pratique clinique. Les patientes SOPK ont un IMC statistiquement plus élevé que les patientes OPK écho et témoins alors que les patientes OPK écho et témoins semblent avoir un phénotype pondéral comparable. On retrouve les mêmes résultats après analyse des sous-groupes d'IMC (<25, 25-30 et >30 kg/m²). L'étude de Zhong et al. (8), dans laquelle il n'a pas été réalisé d'appariement, retrouve, comme dans notre étude, un IMC plus élevé chez les patientes SOPK que chez les patientes OPK écho et témoins.

Nos données concernant l'IMC des patientes SOPK sont en accord avec la littérature puisque, en effet, 35 à 41 % de ces patientes ont un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² (16). De plus, l'insulinorésistance associée au SOPK concernerait en majorité des femmes obèses (80% des femmes obèses versus 30% des femmes ayant un IMC normal (17)).

En ce qui concerne les patientes OPK écho, les études divergent quant à la présence ou non du même phénomène métabolique que les patientes SOPK. Certains auteurs estiment que les patientes OPK ne doivent pas faire l'objet d'une évaluation métabolique du fait de l'absence théorique d'insulinorésistance (5,8,9) alors que d'autres retrouvent des caractéristiques métaboliques relativement similaires à celles des patientes SOPK (18) et même une augmentation du risque cardiovasculaire à long terme (19).

De même, le profil des androgènes (testostérone et delta4androstènedione) en base est comparable chez les patientes OPK écho et témoins. Cependant, il existe une

différence significative entre les patientes SOPK et OPK écho uniquement pour la delta4androstènedione (1.83 ng/mL versus 1.50 ng/mL; $p < 0.01$). Dans ces deux groupes, concernant la testostérone, on note une tendance non significative (0.30 ng/mL vs 0,27 ng/mL; $p = 0.069$).

La plupart des études ne retrouvent pas de différence significative concernant le profil des androgènes de base entre les populations de patientes OPK écho et témoins (5,8,9,18,20–22). Ceci n'élimine pas pour Catteau-Jonard et al. (9) la possibilité d'une dysrégulation de la thèque interne chez les patientes OPK écho. En effet, les taux d'androgènes circulants semblent être un mauvais reflet de l'hyperandrogénie intra-ovarienne.

Concernant le phénotype échographique, les critères de sélection des patientes ont été stricts et notamment pour les patientes OPK écho qui ne présentent aucun signe d'hyperandrogénie clinique ni biologique comme cela a pu être le cas dans d'autres études (2–5,7). Les surfaces ovariennes des patientes des trois groupes sont statistiquement différentes mais le compte folliculaire antral est comparable entre les patientes SOPK et OPK écho. L'AMH, décrite comme une valeur corrélée au CFA, est néanmoins statistiquement différente entre les trois groupes. Ainsi, le CFA semble moins discriminant que l'AMH pour différencier ces trois groupes de patientes. Les taux d'AMH et les surfaces ovariennes des patientes OPK écho semblent être ainsi intermédiaires entre SOPK et témoins. Il est intéressant de noter que, contrairement au CFA, la surface ovarienne paraît être, comme l'AMH, une donnée discriminante permettant de différencier les patientes SOPK des patientes OPK écho. Pour Catteau-Jonard et al. (9), la différence significative d'AMH entre OPK écho et témoins prouve qu'il existe une anomalie des cellules de la granulosa

comme chez les patientes SOPK mais que ce phénomène n'est pas assez marqué pour provoquer un trouble de l'ovulation. Ceci confirme donc que les patientes OPK écho semblent avoir un phénotype biologique (AMH) et échographique (surfaces ovariennes) intermédiaire s'inscrivant dans un continuum entre les patientes SOPK et témoins. On peut alors se demander si, la sensibilité du CFA est suffisante pour différencier une patiente OPK écho d'une patiente SOPK ou s'il faut l'associer de façon systématique à un dosage d'AMH qui semble, dans notre étude, plus discriminant. Cette donnée est en accord avec les conclusions de Dewailly et al. (13) qui avaient démontré que l'AMH est plus sensible que le CFA pour définir les ovaires polymicrokystiques échographiques et propose donc d'inclure ce dosage dans les critères diagnostiques de SOPK.

Concernant le choix de la dose de départ de gonadotrophines, il semble que le phénotype échographique des patientes SOPK ou OPK écho influence plus que leur IMC. Par ailleurs, même si l'IMC est supérieur chez les patientes SOPK, la dose de départ de FSH recombinante est identique chez les patientes SOPK et OPK écho. Dans ce groupe, il apparaît ainsi que, dans notre équipe, l'IMC influence peu l'adaptation de la dose de départ de gonadotrophines, contrairement au couple AMH/CFA, qui est pris en compte de façon nettement prépondérante. De plus, bien que l'IMC des patientes OPK écho soit comparable à celui des patientes témoins, une dose de départ de FSH plus faible est choisie chez les patientes OPK écho par rapport au groupe témoin. La durée de stimulation est elle, identique entre les trois groupes.

B. Stimulation et croissance folliculaire:

A la différence des phénotypes clinique, biologique et échographique, on retrouve dans notre étude un profil de croissance folliculaire identique entre patientes SOPK et OPK écho. L'intensité de cette réponse est statistiquement plus élevée pour ces deux groupes en comparaison à celui des patientes témoins. Dans la littérature, deux études montrent que, hors condition de stimulation, compte tenu de l'absence de trouble de l'ovulation, les patientes OPK écho ne présentent pas d'effet délétère de leur phénotype échographique (4,23). Cependant, dans un contexte de stimulation, on retrouve des caractéristiques de stimulation ovarienne communes aux patientes SOPK (24).

En début de stimulation (Js7), le nombre de follicules entre 6 et 9 mm est supérieur dans les groupes SOPK et OPK écho par rapport au groupe témoin et cette différence persiste en fin de stimulation pour les petits follicules entre 10 et 12 mm. Il en est de même pour les follicules de 13 à 15 mm, qui bien qu'intermédiaires, sécrètent déjà du VEGF dont l'augmentation rapide peut être à l'origine d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (OHSS) (25) chez les patientes SOPK et OPK écho. De plus, bien que la dose totale de FSH recombinante soit plus basse dans les groupes SOPK et OPK écho par rapport au groupe témoin, l'oestradiolémie, le jour du déclenchement (JD), est sensiblement identique dans les groupes SOPK et OPK écho et significativement plus élevée pour ces deux derniers par rapport au groupe témoin. Ce critère est également reconnu comme un facteur de risque d'OHSS, notamment en protocole agoniste (26). Le monitoring des patientes OPK écho doit donc être réalisé de façon aussi prudente et régulière que chez les patientes SOPK (27).

A l'inverse, il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes, en fin de stimulation, pour les follicules supérieurs à 15 mm. Trois études réalisées sur le même modèle et selon des protocoles utilisant les agonistes de la GnRH retrouvent la même dynamique de croissance, avec un nombre de follicules dominants comparable entre les trois groupes (24,28,29). La réponse ovarienne à la stimulation est en accord avec d'autres études publiées précédemment chez des patientes SOPK (30) et chez des patientes OPK écho stimulées en vue d'un don d'ovocytes (31) avec le même type de protocole.

Concernant l'évolution des taux d'androgènes au cours de la stimulation par gonadotrophines, il n'existe pas de différence significative entre les patientes SOPK et OPK écho, à Js7 et JD, pour les taux de testostérone totale et de delta4androstènedione. En revanche, le jour du contrôle de freinage, il existe une différence significative pour la testostérone totale entre ces deux groupes (0,18 ng/mL versus 0,15 ng/mL; $p < 0,035$). Ce dosage n'est pas réalisé en routine dans notre équipe chez les patientes témoins, raison pour laquelle aucune comparaison n'a pu être réalisée avec ce groupe de patientes (inclusion rétrospective).

Chang et al. (22) a montré que des patientes OPK écho ayant des taux d'androgènes en base normaux peuvent présenter des taux anormalement élevés d'androgènes en condition de stimulation par injection unique d'agonistes de GnRH induisant un effet « flair-up ». Néanmoins, il ne s'agit pas d'un protocole d'hyperstimulation contrôlée comme dans notre étude.

Une étude, réalisée avec de plus grands échantillons (5) a montré que les taux d'androgènes sont légèrement plus élevés chez les patientes OPK écho que chez les témoins. Pour Homburg et al. (32), il existe une relation causale entre l'excès

folliculaire des patientes SOPK et l'hyperandrogénie ovarienne associée. Pour Dewailly et al. (33), la présence d'ovaires polymicrokystiques échographiques pourrait être considérée comme signe d'une hyperandrogénie et le même raisonnement pourrait être appliqué aux taux élevés d'AMH.

Les patientes OPK écho ont donc un profil biologique relativement comparable aux patientes témoins en base mais il devient comparable aux patientes SOPK en condition de stimulation ovarienne. On peut ainsi émettre l'hypothèse d'une dysfonction quiescente des cellules stéroïdogènes la granulosa et de la thèque interne chez les patientes OPK écho qui ne s'exprimerait que très peu en base (en dehors des taux d'AMH plus élevés). Néanmoins en condition de stimulation ovarienne, cette dysfonction de la granulosa et de la thèque interne se révélerait dans sa totalité, de manière comparable à celle observée chez les patientes SOPK.

C. Données biologiques ovocytaires et embryonnaires:

Quatre études, relativement similaires à notre série, ont été publiées ces dernières années (8,24,28,29). Deux autres ne comparaient que les groupes OPK écho et témoins. Elles sont résumées et comparées à notre étude dans le tableau 5.

Les patientes des groupes SOPK et OPK écho ont un nombre significativement plus élevé d'ovocytes totaux que les patientes témoins. Les taux d'ovocytes immatures ou lysés sont comparables dans les trois groupes. Les groupes SOPK et OPK écho ont un nombre significativement plus élevé d'ovocytes en métaphase 2 par rapport au groupe témoin. Il est intéressant de noter qu'à nombre égal de follicules dominants

au déclenchement, les patientes SOPK et OPK écho présentent un nombre d'ovocytes en métaphase 2 plus élevé que les témoins.

On pourrait donc penser que les follicules intermédiaires à JD, dans ces deux groupes de patientes, contiennent des ovocytes matures. Cependant, le calcul du ratio ovocytes en métaphase 2/follicules ≥ 13 mm est comparable entre les trois groupes de patientes. Seul le ratio ovocytes en métaphase 2/follicules > 15 mm est statistiquement différent entre les trois groupes. Celui-ci est supérieur chez les patientes SOPK et OPK écho par rapport aux patientes témoins (respectivement : 1,39 (+/- 0,96) et 1,08 (+/- 0,65) vs 0,70 (+/- 0,24); $p=0.0048$). Il semble donc exister un meilleur rendement folliculo-ovocytaire pour des tailles folliculaires > 15 mm.

Différentes hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ces résultats. Premièrement, la « taille seuil » de maturité des follicules dominants chez les témoins pourrait être plus élevée (vers 17-18 mm) que chez les patientes SOPK et OPK écho (à partir de 15 mm) expliquant ainsi le nombre d'ovocytes en métaphase 2 moins élevé chez les patientes témoins. Cette donnée pourrait avoir un intérêt pratique dans l'aide à la décision de déclenchement des patientes SOPK et OPK écho et est à vérifier dans le cadre d'une étude prospective. Deuxièmement, Reynaud et al. (34) ont confirmé l'existence de follicules poly-ovocytaires dans plusieurs espèces, dont l'espèce humaine. Une fréquence plus élevée de ce phénomène chez les patientes SOPK et OPK écho que chez les patientes témoins pourrait également expliquer le nombre plus important d'ovocytes matures chez ces patientes, dans le groupe des follicules >15 mm. Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, aucune étude n'a démontré une fréquence plus importante des follicules poly-ovocytaires chez les femmes SOPK et OPK écho.

Enfin, il existe potentiellement, en fin de stimulation, un biais lié aux difficultés de mesure des tailles folliculaires chez les patientes SOPK et OPK écho (artificiellement sous-estimées par la difficulté de mesure liée au nombre élevé de follicules et à leur forme volontiers polyédrique). Ceci pourrait donc expliquer le nombre plus élevé de follicules intermédiaires, chez les patientes SOPK et OPK écho, dans notre étude.

Concernant la qualité ovocytaire, la littérature décrit des facteurs ovariens (VEGF, interleukines, TNF alpha) et extra-ovariens (taux élevés de LH, hyperandrogénie, hyperinsulinisme) modifiés chez les patientes SOPK susceptibles d'altérer la qualité ovocytaire directement ou indirectement (35). Néanmoins, le sujet reste controversé. En effet, alors que les données fondamentales vont dans le sens d'une moins bonne qualité ovocytaire chez les patientes SOPK, les données clinico-biologiques indiquent que la qualité et la maturation ovocytaire sont aussi bonnes, voire meilleures que celles des patientes normo-ovulantes (35).

Dans notre étude, plusieurs données permettent d'évaluer de manière indirecte la qualité ovocytaire: le pourcentage d'embryons « Top quality », le pourcentage de cycle avec congélation embryonnaire (puisque celle-ci n'est effectuée, dans notre centre, que pour les embryons de bonne qualité) et le taux de récupération des embryons après décongélation. Il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes de patientes pour aucune des trois données. Nos résultats sont concordants avec ceux décrits dans les deux études similaires à la nôtre, qui traitent du sujet (24,28).

Enfin, dans notre étude, le nombre d'embryons congelés est comparable entre les trois groupes de patientes. Seul Swanton (29) a traité cette donnée et retrouve un

nombre significativement plus élevé d'embryons congelés chez les patientes OPK écho par rapport aux patientes témoins.

Le taux de fécondation est comparable dans les trois groupes. Dans la littérature, deux auteurs ne retrouvent pas de différence significative entre les trois groupes (24,28). Cependant, Swanton et al. (29) retrouvent un taux de fécondation supérieur chez les patientes témoins par rapport aux patientes SOPK et Zhong et al (8) retrouvent un taux de fécondation plus faible chez les patientes SOPK par rapport aux deux autres groupes. Ils l'expliquent, tous deux, par une possible moins bonne qualité ovocytaire chez les patientes SOPK.

Le nombre d'embryons obtenus est significativement plus élevé dans le groupe SOPK par rapport au groupe témoin mais est comparable entre les patientes SOPK et OPK écho ainsi qu'entre OPK écho et témoins. Seul Zhong et al. (8) ont exploité ces données et retrouvent un nombre significativement plus élevé d'embryons chez les patientes SOPK et OPK écho par rapport aux patientes témoins.

Les taux d'implantation en frais et cumulés sont comparables dans les trois groupes. Les trois études comparant les taux d'implantation ne retrouvent pas de différence significative (8,24,28).

D. Taux de grossesses:

Bien que les échantillons de patientes soient trop petits pour conclure sur les taux de grossesses, nos résultats sont concordants avec les données de la littérature qui s'accorde sur le fait que les taux de grossesses cliniques sont comparables dans les trois groupes et ceci malgré un nombre d'ovocytes recueillis plus élevé chez les

patientes SOPK et OPK écho par rapport au groupe témoin (8,24,29). Seule l'étude d'Esinler et al. (28) retrouve des taux de grossesses plus élevés chez les patientes SOPK et OPK écho par rapport aux patientes témoins. Engmann et al. (36), qui comparent uniquement des patientes OPK écho et témoins, retrouvent des taux de grossesses cliniques plus importants dans le groupe OPK écho par rapport au groupe témoin.

Dans les différentes études, les résultats des taux de grossesses sont présentés de façon hétérogène. Deux d'entre elles, (24,28) les décrivent en taux de grossesses cliniques par transfert et deux autres (8,29) en taux de grossesses cliniques par cycle initié.

Les trois types de patientes ont, au sein de notre centre, un bon pronostic de grossesse puisque, après un premier rang de tentative, les taux cumulés de grossesses évolutives par ponction avoisinent les 50 % quel que soit le groupe de patientes. Les taux de grossesses cliniques, évolutives par ponction et par transfert, en frais ainsi qu'en cumulé sont comparables dans notre étude.

E. Taux de fausses couches spontanées précoces (FCSP):

Rai et al. (37) rapportent une prévalence d'aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques d'environ 40 % chez les femmes ayant présenté des FCSP à répétition. Les taux de FCSP chez les patientes SOPK semblent être augmentés pour diverses étiologies telles que l'obésité, l'hyperinsulinisme (80% des patientes SOPK (17)), l'hypersécrétion de LH et l'hyperandrogénie (38). Il existe peu d'argument dans la littérature indiquant que la présence d'ovaires polymicrokystiques

seuls soit associée à un sur risque métabolique et le profil hormonal de ces patientes semble être intermédiaire (33).

Notre étude semble montrer une baisse du taux de FCSP chez les patientes OPK écho mais celle-ci n'est pas significative. De plus, le faible échantillon ne permet pas de conclure de façon formelle. Deux auteurs retrouvent des taux de FCSP comparables entre patientes OPK écho et témoins (8,27) dont l'étude de Sahu et al. (24) qui retrouve des taux de FCSP significativement plus faibles chez les patientes OPK écho et témoins par rapport aux patientes SOPK. L'étude d'Esinler et al. (28) retrouve un taux significativement plus élevé chez les patientes OPK écho mais l'explique par le faible échantillon de patientes.

F. Taux de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (OHSS):

Tout comme dans notre étude, un taux similaire d'OHSS est retrouvé entre patientes SOPK et OPK écho dans la littérature (8,27,29,36). Du fait de la généralisation de la pratique des antagonistes de la GnRH dans notre centre, à partir de 2010, l'étude rassemble des premiers rangs de FIV réalisées sous agonistes de la GnRH. Notre étude ne montre pas de différence significative entre les patientes témoins et les deux autres groupes de patientes. En ce qui concerne les facteurs de risques d'OHSS décrits dans la littérature (26), ils semblent être comparables entre patientes SOPK et OPK écho, dans notre étude. Les patientes OPK écho ont un nombre d'ovocytes totaux comparable aux patientes SOPK (5 patientes OPK écho ont plus de 20 ovocytes versus 12 patientes SOPK et 1 patiente témoin). L'oestradiolémie au déclenchement des patientes OPK écho est comparable aux patientes SOPK (1

patiente OPK écho > à 6000 pg/mL à JD, 1 patiente SOPK > à 6000 pg/mL à JD et aucune patiente témoin). Il a été montré que les patientes ayant un OPK écho comme celles ayant un SOPK ont un taux de VEGF plasmatique plus élevé en phase folliculaire précoce (39). Dans notre étude, le nombre élevé de follicules intermédiaires au déclenchement augmente ce risque (25). Dans les études similaires à la nôtre, les deux études avec de faibles échantillons (24,28) montrent des résultats identiques aux nôtres alors que les deux autres (8,29) retrouvent un risque d'OHSS comparable entre SOPK et OPK écho.

VI. CONCLUSION:

Notre étude apporte une description détaillée d'une population de patientes peu étudiée et soumise à controverses. Nos résultats, en premier rang de tentative, montrent que leur phénotype métabolique est comparable aux patientes témoins. Le phénotype biologique de base (hormis l'AMH) est comparable aux patientes témoins alors que le phénotype échographique est comparable à celui des patientes SOPK. Néanmoins, ces patientes semblent constituer, pour certaines données biologiques et échographiques (AMH et surfaces ovariennes), un phénotype intermédiaire entre celui des patientes SOPK et témoins. En revanche, en condition de stimulation ovarienne, le profil androgénique, le profil de croissance folliculaire ainsi que le nombre d'ovocytes totaux, en métaphase 2 et d'embryons sont comparables aux patientes SOPK. Enfin, les issues de grossesses semblent comparables entre les trois groupes de patientes avec des taux cumulés de grossesses par ponction

ovocytaire relativement bons (environ une patiente sur deux qui aura eu une ponction sera enceinte sur ce premier cycle de FIV).

En conclusion, en condition d'hyperstimulation ovarienne contrôlée en vue de FIV, les patientes normo-ovulantes avec OPK écho doivent être prises en charge de la même manière que les patientes SOPK (faibles doses quotidiennes de FSH, prévention du risque d'OHSS)

Une étude sur le même modèle pourrait être réalisée, avec un protocole utilisant les antagonistes de la GnRH, plus adaptés a priori, chez les patientes OPK écho.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004 Jan;81(1):19–25.
2. Mortensen M, Ehrmann DA, Littlejohn E, Rosenfield RL. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 May;94(5):1579–86.
3. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1994 Feb;34(1):67–72.
4. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1992 Aug;37(2):127–34.
5. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R, et al. The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Nov;95(11):4965–72.
6. Duijkers IJM, Klipping C. Polycystic ovaries, as defined by the 2003 Rotterdam consensus criteria, are found to be very common in young healthy women. *Gynecol. Endocrinol.* 2010 Mar;26(3):152–60.

7. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Sep;89(9):4343–50.
8. Zhong Y-P, Ying Y, Wu H-T, Zhou C-Q, Xu Y-W, Wang Q, et al. Comparison of Endocrine Profile and In Vitro Fertilization Outcome in Patients with PCOS, Ovulatory PCO, or Normal Ovaries. *Int J Endocrinol.* 2012;492803.
9. Catteau-Jonard S, Bancquart J, Poncelet E, Lefebvre-Maunoury C, Robin G, Dewailly D. Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Aug;40(2):223–9.
10. Ng EHY, Chan CCW, Ho PC. Are there differences in ultrasound parameters between Chinese women with polycystic ovaries only and with polycystic ovary syndrome? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006 Mar 1;125(1):92–8.
11. Decanter C, Robin G, Thomas P, Leroy M, Lefebvre C, Soudan B, et al. First intention IVF protocol for polycystic ovaries: does oral contraceptive pill pretreatment influence COH outcome? *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013;11:54.
12. Tomaszewski C. Protocole de FIV en première intention chez les patientes présentant des ovaires polykystiques: Comparaison du protocole agoniste long et du protocole antagoniste. 2012.
13. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 2011 Nov;26(11):3123–9.

14. 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 Sep;14(9):2345–9.
15. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Yang D, Zhang Q. Is a GnRH Antagonist Protocol Better in PCOS Patients? A Meta-Analysis of RCTs. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e91796.
16. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum. Reprod.* 2002 Sep;17(9):2219–27.
17. Lefebvre P, Raingeard I, Renard E, Bringer J. Risques à long terme du syndrome des ovaires polykystiques. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004 Mar;32(3):193–8.
18. Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 1995 Sep;10(9):2258–61.
19. Engin-Ustün Y, Ustün Y, Meydanli MM, Kafkasli A, Yetkin G. Are polycystic ovaries associated with cardiovascular disease risk as polycystic ovary syndrome? *Gynecol. Endocrinol.* 2006 Jun;22(6):324–8.
20. Legro RS, Chiu P, Kusanman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 May;90(5):2571–9.

21. Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ, et al. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum. Reprod.* 1997 May;12(5):905–9.
22. Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L, et al. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Mar;85(3):995–1000.
23. Hassan MAM, Killick SR. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries in women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfecundity or subfertility. *Fertil. Steril.* 2003 Oct;80(4):966–75.
24. Sahu B, Ozturk O, Ranierrri M, Serhal P. Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008 Mar;277(3):239–44.
25. Peitsidis P, Agrawal R. Role of vascular endothelial growth factor in women with PCO and PCOS: a systematic review. *Reprod. Biomed. Online.* 2010 Apr;20(4):444–52.
26. Lamazou F, Legouez A, Letouzey V, Grynberg M, Deffieux X, Trichot C, et al. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne : physiopathologie, facteurs de risque, prévention et prise en charge. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011 Nov;40(7):593–611.
27. Kim YJ, Ku S-Y, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Choi YM, et al. A comparative study on the outcomes of in vitro fertilization between women with polycystic ovary

syndrome and those with sonographic polycystic ovary-only in GnRH antagonist cycles. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010 Aug;282(2):199–205.

28. Esinler I, Bayar U, Bozdogan G, Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil. Steril.* 2005 Oct;84(4):932–7.

29. Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010 Mar;149(1):68–71.

30. Homburg R, Berkowitz D, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 1993 Nov;60(5):858–63.

31. Wong IL, Morris RS, Lobo RA, Paulson RJ, Sauer MV. Isolated polycystic morphology in ovum donors predicts response to ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 1995 Mar;10(3):524–8.

32. Homburg R. Androgen excess of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2009 Jul;24(7):1548–55.

33. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update.* 2013 Dec 16;

34. Reynaud K, Halter S, Tahir Z, Thoumire S, Chebrou M, Chastant-Maillard S. Les follicules polyovocytaires. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010 Jun;38(6):395–7.

35. Sermondade N, Dupont C, Massart P, Cédric-Durnerin I, Lévy R, Sifer C. Influence du syndrome des ovaires polykystiques sur la qualité ovocytaire et embryonnaire. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013 Jan;41(1):27–30.
36. Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Hum. Reprod*. 1999 Jan;14(1):167–71.
37. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum. Reprod*. 2000 Mar;15(3):612–5.
38. Bruyneel A, Catteau-Jonard S, Decanter C, Clouqueur E, Tomaszewski C, Subtil D, et al. Le syndrome des ovaires polymicrokystiques:une pathologie à risque obstétricale? *Gynecol Obstet Fertil*. 2014 Feb;42(2):104–11.
39. Agrawal R, Sladkevicius P, Engmann L, Conway GS, Payne NN, Bekis J, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries. *Hum. Reprod*. 1998 Mar;13(3):651–5.

VIII. ANNEXES :**Tableau 1: Données cliniques, hormonales et échographiques de base**

	Groupe SOPK	Groupe OPK écho	Groupe Témoin	<i>p</i>
Nombre	63	47	49	
Age	30 [24-35]	29 [22-35]	29 [23-35]	NS
IMC (kg /m2)	25 [19-33]^a	22 [19-30]	22 [18-27]^b	<0.01
Repartition des IMC (%)	<25 kg/m ² : 52.4% ^a (n=33) -25-30 kg/m ² : 30.2% ^a (n=19) ->30 kg/m ² : 17.5% ^a (n=11)	<25 kg/m ² : 80.8% (n=38) -25-30 kg/m ² : 14.9% (n=7) ->30 kg/m ² : 4.3% (n=2)	<25 kg/m ² :85.7% ^b (n=42) -25-30 kg/m ² :12.2% ^b (n=6) ->30 kg/m ² :2.0% ^b (n=1)	<0.01
CFA (n)	42.0 [27.0-77.0]	38.5 [27.0-60.0]^c	25.0 [20.0-31.0]^b	<0.01
Surface ovarienne (cm2)	10.7 [5.1-16.8]^a	9.1 [5.8-13.7]^c	3.8 [2.5-6.8]^b	<0.01
Testosterone (ng/mL)	0.30 [0.10-0.75]	0.27 [0.08-0.44]	0.24 [0.06-0.46]^b	<0.01
Delta4androstenedione (ng/mL)	1.83 [0.82-2.92]^a	1.50 [0.86-2.14]	1.40 [0.88-2.16]^b	< 0.01
FSH (UI/L)	5.6 [3.7-8.2]	6.1 [4.1-8.6]	5.9 [4.1-9.0]	NS
E2 (pg/mL)	33 [21.0-56.0]	33 [19.0-63.0]	33 [18.0-80.0]	NS
LH (UI/L)	5.1 [1.3-11.6]	4.7 [1.5-9.2]	4.1 [2.1-8.9]	NS
AMH (pmol/mL)	55.4 [25.0-158.0]^a	43.7 [17.7-73.5]^c	24.4 [19.8-29.0]^b	<0.01
ICSI	73.0% (n=46)	74.5% (n=35)	83.7% (n=41)	NS
ICSI « difficiles » (%)	6.3% (n=4)	6.4% (n=3)	10.2% (n=5)	NS

Note : a: SOPK versus OPK $p < 0,05$; b: SOPK versus témoins $p < 0,05$; c: OPK versus témoins $p < 0,05$

Données quantitatives : médiane [5^{ème}-95^{ème} percentiles]

NS= résultat non significatif

Tableau 2: Profil de croissance folliculaire et hormonal pendant la stimulation

		Groupe SOPK	Groupe OPK écho	Groupe Témoin	<i>p</i>
JF	Follicule 2-9 (mm)	31 [11.7-59.5]	29 [16.6-45.2]^c	18 [11-27]^b	<0.01
	Testostérone	0.18 [0.08-0.42]	0.15 [0.05-0.29]		<0.05
	Delta4androstéedione	1.8 [0.99-3.1]	1.41 [0.89-2.60]		NS
	Progestérone	0.25 [0.10-0.60]	0.26 [0.19-0.73]		NS
Js7	Follicules ≥ 6-9 (mm)	14.5 [2.0-43.0]	11 [2.0-30.0]^c	5 [0.0-22.0]^b	<0.01
	Follicules ≥10 (mm)	4.5 [0.0-15.5]	5 [0.0-19.0]	4 [0.0-11.0]	NS
	E2 (pg/mL)	289.5 [52.0-1201.0]	335.5 [99.5-1137.0]	346 [103.0-991.0]	NS
	Testostérone	0.22 [0.08-0.47]	0.21 [0.05-0.40]		NS
	Delta4androstéedione	1.96 [1.18-2.85]	1.8 [1.17-3.44]		NS
	Progestérone	0.2 [0.10-0.60]	0.3 [0.10-0.50]		NS
JD	Follicules 10-12 (mm)	6 [3.0-18.0]	6 [1.0-17.0]^c	2 [0.0-6.0]^b	<0.01
	Follicules 13-15 (mm)	7 [2.0-14.0]	7 [2.0-14.0]^c	3 [0.0-7.0]^b	<0.01
	Follicules >15 (mm)	9 [4.0-16.0]	9 [5.0-15.0]	8 [3.0-18.0]	NS
	E2 (pg/mL)	3381 [1247.0-4940.0]	3405 [1824.0-5673.0]^c	2448 [1361.0-4309.0]^b	<0.01
	Testostérone	0.53 [0.26-1.16]	0.47 [0.28-0.70]		NS
	Delta4androstéedione	4.67 [2.14-7.10]	3.59 [1.91-6.71]		NS
	Progestérone	0.7 [0.30-1.10]	0.9 [0.50-1.82]		NS

Note : a: SOPK versus OPK $p < 0,01$; b: SOPK versus témoins $p < 0,01$; c: OPK versus témoins $p < 0,01$
 Données quantitatives : médiane [5^{ème}-95^{ème}percentiles]
 NS= résultat non significatif

Figure 1: Evolution des taux de testostérone durant la stimulation.

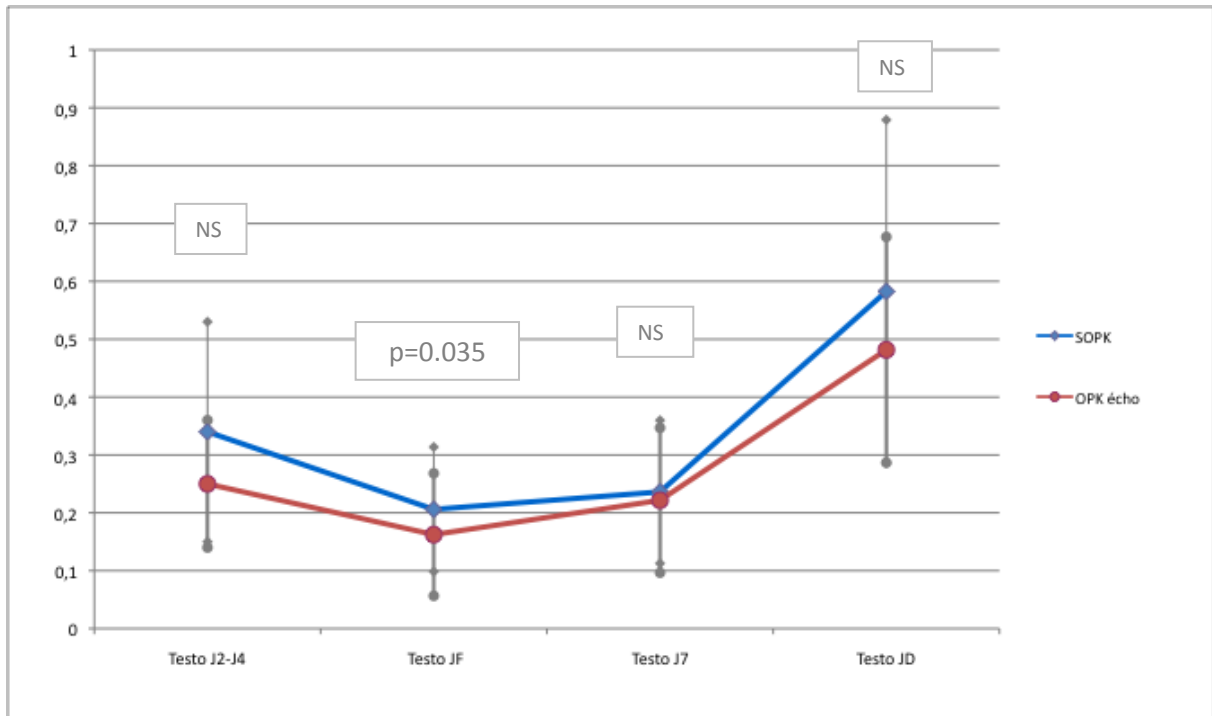


Figure 2: Evolution des taux de delta4androstènedione durant la stimulation

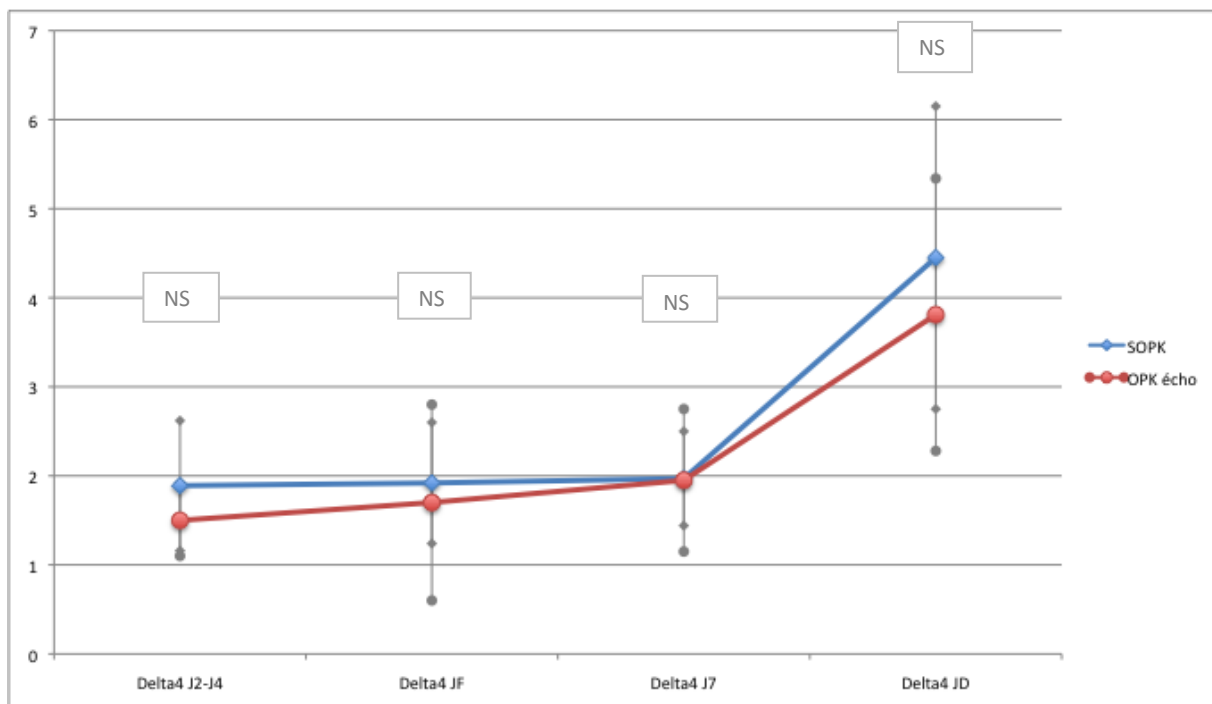


Tableau 3: Résultats et issues de FIV post stimulation

		Groupe SOPK	Groupe OPK écho	Groupe Témoin	<i>p</i>
Données cliniques	Nombre de cycles	63	47	49	
	% annulation de cycle (n)	14.3% (n=9)	8.5% (n=4)	6.1% (n=3)	NS
	% cycles avec ponction (n)	85.7% (n=54)	91.5% (n=43)	93.9% (n=46)	NS
	Dose de FSH de départ (UI)	125 [100-200]	125 [100-200]^c	150 [150-225]^b	<0.01
	Durée de la stimulation (jours)	12 [9.0-16.0]	12 [9.0-14.0]	11 [9.0-15.0]	NS
	% OHSS (n)	7.4% (n=4)	18.6% (n=8)	6.5% (n=3)	NS
	Dose totale de FSH	1500 [1025-2700]	1625 [950-2500]^c	1997.55 [1350-3262.5]^b	<0.05
Epaisseur endométriale	JD (mm)	10 [7.7-16.0]	10 [9.0-16.0]	10 [7.0-14.0]	NS
Ovocytes	Ovocytes totaux (n)	13.5 [6.0-26.0]	14 [7.0-21.0]^c	10 [4.0-18.0]^b	<0.05
	Ovocytes immatures (n)	1 [0.0-6.0]	1 [0.0-5.0]	1 [0.0-3.0]	NS
	Ovocytes lysés (n)	1 [0.0-7.0]	1 [0.0-7.0]	1 [0.0-4.0]	NS
	Ovocytes en métaphase 2 (n)	10 [3.0-19.0]	10 [4.0-18.0]^c	7 [3.0-15.0]^b	<0.05

		Groupe SOPK	Groupe OPK écho	Groupe Témoin	<i>p</i>
	Ratio ovocytes en métaphase 2/follicules ≥13 mm	0.71 (+/- 0.38)	0.57 (+/- 0.23)	0.57 (+/- 0.21)	NS
	Ratio ovocytes en métaphase 2/follicules >15 mm	1.39 (+/- 0.96)	1.08 (+/- 0.65)	0.70 (+/- 0.24)	<0.01
	Taux de fécondation *	66.7%	70.7%	66.7%	NS
Embryons	Embryons Totaux (n)	6 [0.0-15.0]	6 [1.0-10.0]	4.0 [0.0-12.0]^b	<0.05
	% Embryons « Top quality » (n)	35.2% (n=102)	35.4% (n=74)	39.5 (n=87)	NS
Transferts d'embryons « frais »	Nombre d'ET en frais (n)	2 [1.0-2.0]	2 [1.0-2.0]	2 [1.0-2.0]	NS
	% cycles avec transfert d'embryons « frais » (n)	73% (n=46)	85.1% (n=40)	81.6% (n=40)	NS
	% cycles avec 1 ET (n)	28.2% (n=13)	22.5% (n=9)	35% (n=14)	NS
	% cycles avec 2 ET (n)	71.7% (n=33)	75% (n=30)	65% (n=26)	NS
	% cycles avec 3 ET (n)	0% (n=0)	2.5% (n=1)	0% (n=0)	NS

*Taux de fécondation=Nb de zygotes/nb ovocytes en métaphase 2

Le ratio ovocytes en métaphase 2/ follicules ≥13 mm et ovocytes en métaphase 2/ follicules>15 sont exprimés en moyenne (+/- écart-type)

		Groupe SOPK	Groupe OPK écho	Groupe Témoin	P
Transferts après décongélation	% cycles avec congélation (n)	52.4% (n=33)	46.8% (n=22)	44.9% (n=22)	NS
	Embryons congelés (n)	4 [1.0-10.0]	4 [1.0-7.0]	4 [1.0-8.0]	NS
	Taux de récupération après décongélation (%)	87.5 %	77.5%	87.5%	NS
	Nb de TEC (n)	2 [1.0-3.0]	2 [1.0-5.0]	2 [1.0-4.0]	NS
	Taux de grossesses cliniques TEC	34.3% (n=12)	23.1% (n=6)	28.6% (n=10)	NS
	Taux de grossesses évolutives TEC	25.7% (n=9)	15.4% (n=4)	25.7% (n=9)	NS

Note : a: SOPK versus OPK $p < 0,05$; b: SOPK versus témoins $p < 0,05$; c: OPK versus témoins $p < 0,05$

Données quantitatives : médiane [5^{ème}-95^{ème} percentiles]

NS= résultat non significatif

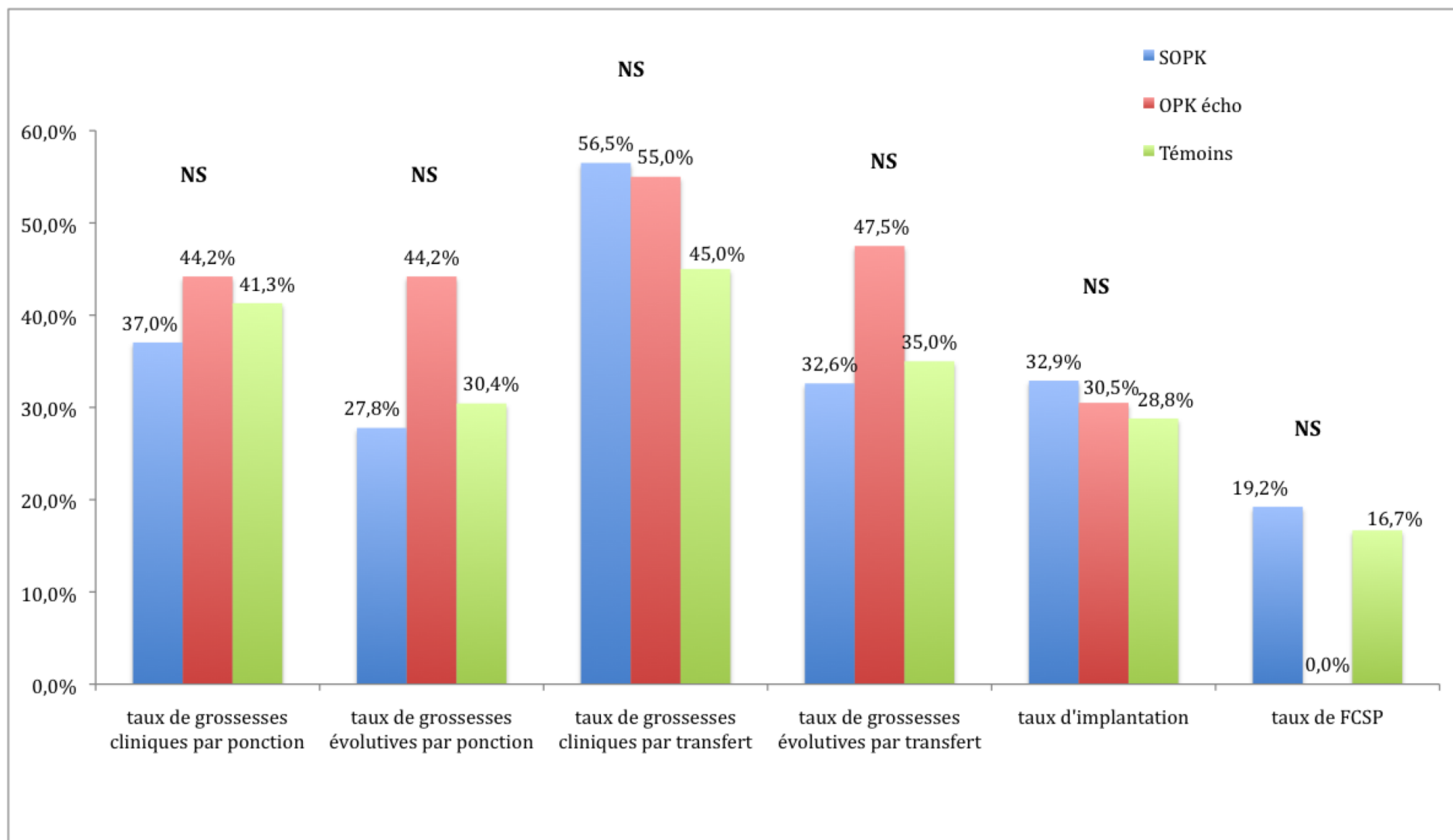


Figure 3 : Issues de FIV après transfert d'embryons « frais ».

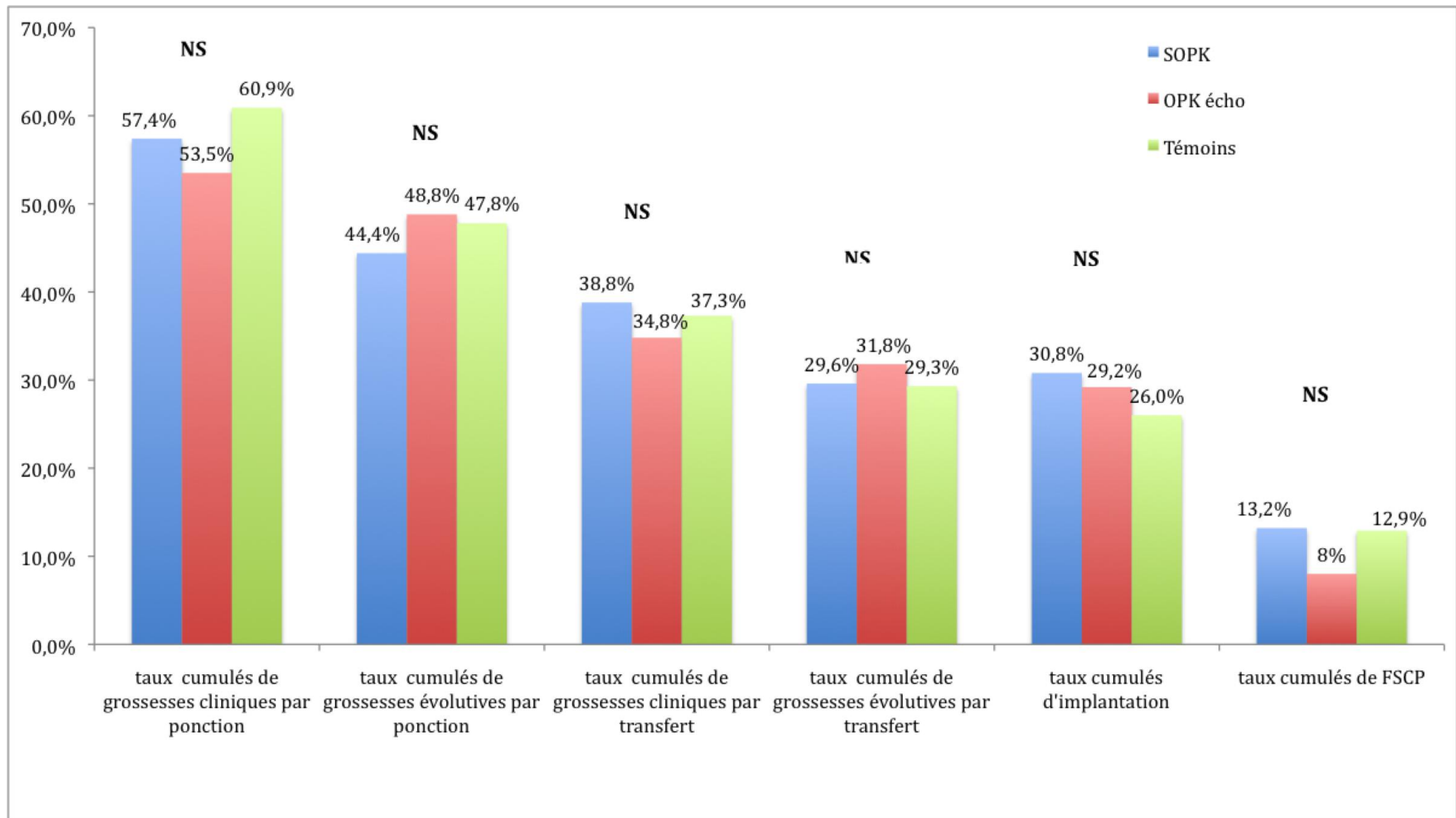


Figure 4: Issues de FIV après transfert d'embryons « frais » et décongelés.

Tableau 5 : Comparaison des études similaires à notre étude :

		Type d'étude	Appariement	Type de Protocole	Nb de cycles (n)	Croissance folliculaire JD	Ovocytes (n)	Ovocytes en métaphase 2 (n)	Taux de fécondation	Embryons (n)	OHSS	Taux de grossesses cliniques	Taux d'Implantation (après transfert frais)	Taux de FCSP (après transfert frais)
Jeanne de Flandres	SOPK	R	Non	Ago	63	<u>-10-12mm</u> <u>-13-15mm:</u> SOPK = OPK ≠ T ->15mm : NS	13.5 [6-26] 14.0 [7-21] 10.0 [9-16] SOPK=OPK≠T	10.0 [3-19] 10.0 [4-18] 7.0 [3-15] SOPK ≠NO	66.7% 70.7% 66.7% NS	6.0 [0-15] 6.0 [1-10] 4.0 [0-12] SOPK ≠ T	7.7% 18.6% 6.5% NS	44.4% 48.8% 47.8% (taux cumulés par POV) NS	32.9% 30.5% 28.8% NS	19.2% 0.0% 16.7% NS
	OPK													
	T													
Esinler Fertil Steril 2005	SOPK	CT	Oui (Age et IMC)	Ago + préttt COP	109 58 201	<u>-10-14mm</u> <u>-15-17mm:</u> SOPK = OPK ≠ T ->17mm : NS	15.5 (+/- 7.3) 15.3 (+/- 6.4) 11.7 (+/- 6.1) SOPK=OPK≠T	13.4 (+/-7.1) 13.1 (+/-5.6) 10.3 (+/-5.8) SOPK=OPK≠NO	72.0% 67.0% 70.0% NS		66% 59.6% 44.3% NS	66% 59.6% 44.3% (taux par transfert) SOPK=OPK≠T	28.8% 24.3% 23.1% NS	11.8% 33.3% 14.1% T=SOPK≠OPK
	OPK													
	T													
Sahu Arch. Gynecol Obstet 2008	SOPK	R	Oui (Age)	Ago	51 50 104	<u>-10-14mm</u> <u>-15-17mm:</u> SOPK = OPK ≠ T ->17mm : NS	14.1 (+/-5.7) 16.1 (+/- 5.0) 12.4 (+/- 4.9) SOPK=OPK≠T	12.1 (+/-5.2) 14.3 (+/- 4.5) 10.5 (+/- 4.4) SOPK=OPK≠NO	63.2% (+/- 22.9) 60.9% (+/- 17.1) 72.5% (+/- 40.7) NS		2.0% 0.0% 1.9% NS	59% 52% 44% (taux par transfert) NS	33% 30% 27% NS	31.0% 15,4% 14.0% OPK=T≠SOPK
	OPK													
	T													
Swanton Eur.J.Obstet. Gynecol. Reprod.Biol 2010	SOPK	P	Non	Ago	78 101 111		10.5 16.3 14.2 SOPK=OPK≠T		59.6 % 60.0% 64.2 %: SOPK ≠T		15.4% 12.6% 2.7% SOPK=OPK≠T	44% 43% 37% (taux par cycle) NS		
	OPK													
	T													
Zhong Inter Journal of endoc 2011	SOPK	R	Non	Ago	122 208 660		16.5 (+/- 8.6) 17.1 (+/- 7.4) 11.7 (+/- 6.9) SOPK=OPK≠T		62.9% 76.9% 78.6% SOPK ≠T	9.3(+/-5.9) 10.6 (+/-5.7) 6.3(+/- 4.2) SOPK=OPK≠T	15.8% 11.1% 5.4% SOPK=OPK≠T	40.8% 43.7% 39.3% (taux par cycle) NS	25.5% 26.0% 24.7% NS	17.5% 10.9% 8.8% NS
	OPK													
	T													

		Type d'étude	Appariement	Type de Protocole	Nb de cycles (n)	Croissance folliculaire JD	Ovocytes (n)	Ovocytes en métaphase 2 (n)	Taux de fécondation	Embryons (n)	OHSS	Taux de grossesses cliniques	Taux d'Implantation (après transfert frais)	Taux de FCSP (après transfert frais)
Engmann Human Reprod 1999	OPK	R	Oui (Age)	Ago	97 332	$\frac{-10-14mm}{>14mm}$: OPK ≠ T	11.7 (0.6) 8.5 (0,3) OPK ≠ T			5.9 (0.5) 4.6 (0.2) OPK ≠ T		OR= 1.69 1 (taux par cycle) NS		
	T													
Esmailzadeh Obstet. Gynecol Reprod.Biol 2004	OPK	CT	Oui (Age, durée et type d' infertilité)	Ago	39 102		10.1 (1) 6.7 (0.5) OPK ≠ T	5.9 (1.1) 3.9 (0.5) NS	OR= 1.1 (0.4-2.5) 1 NS	OR= 2.7 (0.5) 2.3 (0.2) NS		OR= 1.2 (0.4-2.4) 1 (taux par cycle) NS		
	T													

R=Etude rétrospective

P=Etude prospective

CT=Etude cas-témoin

Pré-ttt par COP = Pré-traitement par contraception oestroprogestative

Ago=Agoniste de la GnRH

T=Patientes témoins.

AUTEUR : Nom : BRUYNEEL Aude

Date de Soutenance : 6 Juin 2014

Titre de la Thèse : Résultats des protocoles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée de type « long agoniste » en vue d'un 1^{er} cycle de FIV chez les patientes présentant des ovaires polymicrokystiques échographiques : Etude rétrospective et comparative de 159 cycles

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Médecine de le Reproduction

DES + spécialité : Gynécologie médicale

Mots-clés : ovaires polykystiques, SOPK, FIV, réponse ovarienne à la stimulation, agonistes de la GnRH.

Résumé :

Titre de la thèse : Résultats des protocoles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée de type « long agoniste » en vue d'un 1^{er} cycle de FIV chez les patientes présentant des ovaires polymicrokystiques échographiques : Etude rétrospective et comparative de 159 cycles

Objectif: La présence d'ovaires polymicrokystiques échographiques (OPK écho) isolés est retrouvée fréquemment chez les patientes normo-ovulantes. Décrits comme une variante de la normale par certains ou comme un phénotype atténué de syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK) par d'autres, les OPK écho isolés sont peu étudiés. Le but de cette étude est de définir le profil de réponse à la stimulation ovarienne et l'issue clinico-biologique en FIV des patientes OPK écho en les comparant à des patientes SOPK et témoins.

Matériels et Méthodes: Etude rétrospective comparant le phénotype, la réponse à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée de type « long agoniste » et l'issue clinico-biologique d'une 1^{ère} tentative de FIV chez 47 patientes présentant un OPK écho, 63 patientes présentant un SOPK et chez 49 patientes témoins.

Résultats : Le jour de l'injection d'hCG (JD), le nombre de follicules dominants > 15 mm est identique dans les trois groupes. En revanche, le nombre de follicules intermédiaires est significativement plus élevé dans les groupes OPK écho et SOPK par rapport au groupe témoin. L'oestradiolémie à JD est significativement plus élevée chez les SOPK et OPK écho par rapport aux témoins. La cinétique des taux de testostérone et de delta4androstènedione en cours de stimulation est identique entre les patientes SOPK et OPK écho. Les patientes SOPK et OPK écho ont un nombre significativement plus élevé d'ovocytes totaux et en métaphase 2 que les témoins. Le ratio ovocytes en métaphase 2/ follicules >15 mm est significativement plus élevé dans les groupes SOPK et OPK écho que pour les témoins (1,39 (+/-0,96) et 1,08 (+/-0,70) versus 0,70 (+/-0,24) ; p=0,0048) alors que le ratio ovocytes en métaphase 2/ follicules ≥13 mm est identique dans les trois groupes. Le nombre d'embryons obtenus est significativement plus élevé chez les patientes SOPK par rapport aux témoins (6 [0,0-15,0] vs 4 [0,0-12,0]; p<0,05) mais il n'y pas de différence significative entre les patientes SOPK et OPK écho et entre les patientes OPK écho et témoins. Les taux d'implantation et de grossesses cumulées sont comparables entre les trois groupes.

Conclusion: Alors que le phénotype clinique et hormonologique (hormis l'AMH) des OPK écho est comparable à celui des témoins et que leur phénotype échographique est identique à celui des SOPK, cette étude montre que, en condition de stimulation ovarienne, le profil de réponse à la stimulation et l'issue clinico-biologique sont comparables à ceux des patientes SOPK.

Composition du Jury :

Président : Pr Dewailly Didier

Assesseurs : Pr Subtil Damien

Dr Decanter Christine

Dr Catteau-Jonard Sophie

Directeur de thèse : Dr Robin Geoffroy