



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Le phénotype du syndrome des ovaires polykystiques influence-t-il la réponse à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV ?

Présentée et soutenue publiquement le 09 Mai 2017 à 14 heures
au Pôle Formation.
Par Camille Grysole

JURY

Président :

Monsieur le Professeur DEWAILLY Didier

Asseseurs :

Madame le Professeur CATTEAU-JONARD Sophie

Madame le Docteur LEROY-MARTIN Brigitte

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.

Liste des abréviations

AMH	Hormone anti-müllérienne
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
ASRM	American Society for Reproduction Medicine
CFA	Comptage des follicules antraux
CHRU	Centre Hospitalier Regional Universitaire
DHAS	Sulfate de déhydroépiandrostérone
E ₂	Œstradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FNPO	Nombre de follicules par ovaire
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GC	Grossesse clinique
HA	Hyperandrogénie
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
HMG	Human Menoposal Gonadotropin
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection
IMC	Indice de masse corporelle
LH	Luteinizing Hormone
MII	Métaphase II
NV	Naissance vivante
OA	Oligo-anovulation
OPK	Ovaires polykystiques
OR	Odds ratio
PCOM	Aspect morphologique d'ovaires polykystiques
POV	Ponction ovocytaire
SHBG	Sex-hormone binding globulin
SHO	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
TT	Testostérone totale

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	4
INTRODUCTION	6
Le syndrome des ovaires polykystiques et ses phénotypes	6
Impact du SOPK sur les résultats de FIV	8
Impact du phénotype de SOPK sur les résultats de FIV	10
MATERIELS ET METHODES	11
Design de l'étude	11
Population	11
Protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV±ICSI	13
Variables analysées	15
Analyses statistiques	17
RESULTATS	18
Données cliniques, hormonales et échographiques de base de l'ensemble de la population	18
Données cliniques, hormonales et échographiques de base de la population SOPK selon les différents phénotypes	19
Caractéristiques de la réponse ovarienne à la stimulation et résultats clinico-biologiques de FIV± ICSI de l'ensemble de la population	19
Caractéristiques de la réponse ovarienne à la stimulation et résultats clinico-biologiques de FIV± ICSI selon les phénotypes SOPK	21
DISCUSSION	28
I- Caractéristiques de la population	28
A) L'ensemble de la population	28
B) Les phénotypes SOPK	29
II- Protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée	30
A) Dans l'ensemble de la population	30
B) Selon les phénotypes	32
III- Issues clinico-biologiques	36
A) Dans l'ensemble de la population	36
B) Selon les phénotypes	38
III- Limites de l'étude	42
CONCLUSION	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44

RÉSUMÉ

Contexte : Les phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ne présentent pas les mêmes profils endocrinien et métabolique. Mais peu d'études ont évalué l'impact du phénotype du SOPK dans une prise en charge en fécondation *in vitro* (FIV). Le but de cette étude était de comparer le profil de réponse ovarienne à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV entre les différents phénotypes de SOPK.

Méthode : Etude rétrospective analysant 808 cycles de FIV±ICSI, de janvier 2009 à mars 2016, chez des patientes présentant un SOPK, des ovaires polykystiques (OPK) asymptomatiques, ou des patientes normo-ovulantes non OPK (témoins). La population SOPK fut ensuite répartie en 4 phénotypes, définis par les critères de Rotterdam modifiés, selon la présence d'oligoanovulation (OA), hyperandrogénie (HA) et ovaires polykystiques (PCOM) (à l'échographie et/ou taux d'AMH élevé). Le phénotype B (OA+HA sans PCOM) a été exclu de part son effectif restreint (n=1). La réponse au protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée était comparée entre les 3 groupes, puis entre les phénotypes de SOPK.

Résultats : Le taux d'annulation, la durée de stimulation ovarienne, le nombre de cycle avec « *freeze all* » et avec syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère étaient significativement plus élevés dans le groupe SOPK par rapport aux groupes OPK asymptomatique et témoin. Les doses initiales et totales de FSH nécessaires étaient significativement plus basses chez les patientes SOPK et OPK asymptomatiques que chez les témoins. Les patientes SOPK et OPK asymptomatiques avaient obtenu un nombre de follicules dominants, d'ovocytes et d'embryons significativement plus important par rapport au groupe témoin. Le phénotype complet A (OA+HA+PCOM) présentait des taux de LH et d'AMH significativement plus élevés que les phénotypes C (HA+PCOM) et D (OA+PCOM). Le nombre de cycles annulés était significativement plus élevé dans le phénotype A comparé aux phénotypes C et D (respectivement 22.7% vs 13.4% et 12.0%, $p=0.038$). Les patientes du phénotype A avaient recours à une stimulation ovarienne

significativement plus longue que celles du phénotype D. Il n'y avait pas de différence statistique entre les phénotypes concernant les issues clinico-biologiques.

Conclusion : Les cycles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée des patientes SOPK avec phénotype A présentent des caractéristiques différentes: un taux d'annulation et une durée moyenne de stimulation plus importants.

INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polykystiques et ses phénotypes

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie endocrinienne commune chez les femmes en âge de procréer et sa prévalence se situe entre 6 et 26%, selon la population et les critères diagnostiques utilisés (1–5). Il s'agit de l'une des causes d'infertilité féminine les plus fréquentes.

Au cours des dernières décennies, sa définition a évolué et différents systèmes de classification ont été utilisés. Les critères diagnostiques les plus largement utilisés par les différentes sociétés savantes et par les praticiens sont issus de la conférence de consensus de Rotterdam de 2003 (6,7). Selon les experts internationaux qui ont établi ce consensus, le SOPK se définit par la présence d'au moins 2 critères parmi les 3 suivants : (i) l'oligo-anovulation (OA), (ii) l'hyperandrogénie (HA) clinique et/ou biologique et/ou (iii) un aspect échographique « morphologique » d'ovaires polykystiques (PCOM). Ce dernier était défini en 2003 par un comptage des follicules antraux (CFA) ≥ 12 follicules mesurant 2 à 9 mm de diamètre et/ou un volume ovarien ≥ 10 mL, sur au moins un des 2 ovaires. Selon ce même consensus, le diagnostic de SOPK doit rester un diagnostic d'élimination. Ainsi, il convient lors du bilan initial d'exclure les autres causes d'OA et/ou d'HA.

Les critères de PCOM sont cependant controversés depuis plusieurs années en raison de l'avènement d'échographes de plus en plus performants qui permettent de voir de plus en plus de petits follicules antraux et de nouveaux marqueurs de la fonction ovarienne comme l'Hormone Anti-Müllerienne (AMH) (8,9). Ainsi, Dewailly et al. (10) ont proposé la

révision des critères du PCOM, en établissant un nouveau seuil échographique pour le comptage folliculaire avec des sondes endo-vaginales de 5-9 MHz : FNPO (follicle number per ovary) ≥ 19 . Selon le groupe d'experts de l'Androgen Excess and PCOS society, le seuil de FNPO pourrait même s'élever à 25 si la sonde échographique utilisée possède une résolution encore supérieure (fréquence supérieure à 8 MHz) (11). En pratique, il est vivement recommandé par ce même groupe d'établir un seuil propre à chaque équipe en fonction de la performance des échographes utilisés.

Selon Pigny et al. (12), la valeur du taux d'AMH pourrait être un équivalent du comptage échographique des follicules antraux chez les patientes avec SOPK. Ainsi, avec le kit de deuxième génération immuno-enzymatique AMH-EIA de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France), un taux d'AMH ≥ 35 pmol/L serait un équivalent de PCOM échographique (10). Des données plus récentes indiquent que l'utilisation conjointe de l'échographie et du dosage d'AMH pourrait encore davantage améliorer la performance diagnostique (*Fraissinet et al. under submission*).

Le consensus de Rotterdam a permis de distinguer 4 phénotypes de SOPK, selon la combinaison des critères diagnostiques présents (6,7). Il semblerait que le phénotype complet A, regroupant l'OA, l'HA et le PCOM serait plus sévère sur le plan métabolique. En effet, dans l'étude de Welt et al. (13), le phénotype A présentait un IMC et un tour de taille plus importants que les autres phénotypes, ainsi qu'une hyperandrogénie clinique et biologique plus marquée (testostéronémie totale, libre et score de Ferriman & Gallwey plus élevés). De plus, l'équipe de Gluszek et al. (14) avait retrouvé, chez les patientes SOPK avec phénotype A, des taux de cholestérol total et LDL cholestérol plus élevés que chez les patientes des autres phénotypes, rendant le phénotype A à plus haut risque théorique de syndrome métabolique et de maladies cardio-vasculaires. En revanche, le phénotype D, présentant une OA sans HA, aurait un profil endocrinien et métabolique plus favorable, selon

Dewailly et al. (15), retrouvant un taux de LH, une surface ovarienne, un tour de taille et une insulinémie moins élevés que chez les phénotypes A.

Impact du SOPK sur les résultats de FIV

Selon la conférence de consensus de Thessalonique de 2007 (16,17), la fécondation *in vitro* (FIV) chez les patientes atteintes du SOPK est recommandée en 3^{ème} ligne de traitement (après échec de la stimulation simple de l'ovulation ou du drilling ovarien) ou si un autre facteur d'infertilité y est associé. Cette donnée a récemment été validée dans une revue de littérature de Balen et al. (18).

La qualité ovocytaire et embryonnaire lors du recours aux techniques de FIV, chez les patientes SOPK a longuement été débattue (19). Certaines données fondamentales iraient dans le sens d'une altération de la qualité ovocytaire, puis de la qualité embryonnaire, du fait de modifications des facteurs endocrines, tels que l'augmentation de la LH (20–22), l'hyperandrogénie et l'hyperinsulinisme (23,24); et paracrines intraovariens, tels que l'augmentation du VEGF (25). L'augmentation du TNF- α (Tumor necrosis factor- α) et la diminution du G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) dans le liquide folliculaire des patientes SOPK avec syndrome métabolique seraient liées aux anomalies de métabolisme lipidique de ces patientes et associées avec une diminution de leur qualité embryonnaire (26). L'étude de Liu et al. (27) a montré un profil d'expression génique chez les patientes SOPK pouvant expliquer des anomalies ovocytaires à des stades précoces, mais l'expression de ces gènes revenait à la normale en situation d'AMP, la FIV permettrait alors d'améliorer la qualité du complexe cumulo-ovocytaire des patientes SOPK. Une récente

méta-analyse (28) décrit une qualité ovocytaire variable selon les phénotypes de SOPK et les co-morbidités associées, telles que l'obésité ou l'insulinorésistance.

Malgré toutes ces constatations qui convergent vers une qualité ovocytaire différente chez les femmes avec SOPK, la majorité des publications ne retrouve pas de franche diminution des taux de grossesse en AMP. Ainsi, selon Heijnen et al. (29), les taux de grossesse clinique (GC) et de naissance vivante (NV) sont similaires aux patientes non-SOPK même si le taux de fécondation est plus faible. L'étude de Sigala et al. (30) démontre que la morphologie échographique d'ovaires polykystiques (PCOM) n'a d'impact négatif ni sur la qualité ovocytaire (critères morphologiques) et embryonnaire (critères morphologiques et cinétiques), ni sur les résultats d'ICSI (intracytoplasmic sperm injection). Néanmoins le groupe PCOM était constitué à la fois de patientes avec un réel SOPK (n= 51) et de patientes « PCOM seul » (n= 46), c'est-à-dire asymptomatiques avec uniquement un aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie, utilisant le seuil de FNPO ≥ 19 sur minimum un ovaire. Ils ont ainsi comparé les taux de maturité et les anomalies morphologiques ovocytaires entre des patientes présentant un PCOM (n= 97) et une population contrôle normo-ovulante (n= 97), sans retrouver de différence significative. Il n'y avait pas, non plus, de différence entre les patientes SOPK et « PCOM seul ». Certains auteurs, comme Kdous et al. (31), ont même retrouvé une qualité ovocytaire et embryonnaire meilleure chez les patientes SOPK que chez les patientes normo-ovulantes sans PCOM avec toutefois un taux de GC et de NV comparable si le nombre et la qualité des embryons transférés étaient équivalents.

Impact du phénotype de SOPK sur les résultats de FIV

La réponse à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée traduite par le recrutement et la croissance de plusieurs follicules est un des principaux facteurs prédictifs de grossesse lors d'une tentative de FIV ou ICSI. Il est donc indispensable d'optimiser au maximum les protocoles de stimulation et, pour cela, de savoir prédire la nature de cette réponse, avant d'entamer des procédures d'AMP lourdes et coûteuses. Même si de nombreux marqueurs sont à la disposition des médecins, tels que l'âge féminin, le bilan hormonal (couple œstradiol (E_2) / FSH à J3, dosage d'AMH) et le FNPO en début de cycle ; ils restent cependant insuffisants (32,33). Les patientes avec SOPK sont reconnues comme étant à risque de réponse ovarienne excessive, qui se traduit par un nombre plus élevé d'ovocytes recueillis à la ponction ovocytaire et par un plus haut risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) par rapport à des femmes « témoins » normo-ovulantes sans PCOM (18,34–36).

Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, très peu d'études se sont intéressées à l'impact du phénotype du SOPK sur la réponse ovarienne à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV. L'étude de Gaddas et al. (37) avait émis l'hypothèse selon laquelle le statut androgénique des patientes SOPK pouvait avoir un impact sur le succès éventuel de la FIV, tandis que l'équipe de Ramezanali et al. (38) a comparé les résultats d'AMP selon les différents phénotypes de SOPK. Les conclusions de ces deux études sont d'ailleurs contradictoires.

L'objectif de cette étude est donc de comparer le profil de réponse ovarienne à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV±ICSI entre les différents phénotypes de SOPK.

MATERIELS ET METHODES

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono-centrique, réalisée dans le centre d'AMP du CHRU de Lille, de janvier 2009 à mars 2016, concernant 374 patientes âgées de 18 à 38 ans. Ces dernières avaient toutes signé un consentement éclairé pour le recueil et l'utilisation de ces données.

Population

Les patientes incluses dans l'étude ont toutes bénéficié d'au moins un cycle de FIV classique ou ICSI (FIV±ICSI) durant la période de l'étude. Elles avaient bénéficié au préalable d'un bilan hormonal et métabolique complet. Celui-ci consistait en un examen clinique, une prise de sang à jeun et une échographie pelvienne entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle menstruel (spontané ou induit par un traitement progestatif séquentiel (dydrogestérone : 10 mg/jour pendant 10 jours par mois). L'examen clinique comprenait un interrogatoire précis, reprenant notamment la durée des cycles menstruels, un calcul de l'IMC, une mesure du tour de taille et une évaluation de l'hirsutisme par le score de Ferriman et Gallwey. Le bilan hormonal comprenait : E₂, FSH, LH (automate Architect de la société ABBOTT), AMH (kit de deuxième génération immuno-enzymatique AMH-EIA de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France)), testostérone totale (TT), Δ -4androsténédione (A) par dosage radio-immunologique, insulïnémie et glycémie à jeun, sex-hormone binding globuline (SHBG), prolactine, sulfate de déhydroépiandrostérone (DHAS), 17-

hydroxyprogestérone. Seules les patientes présentant des signes cliniques d'hypercorticisme bénéficiaient d'une cortisolurie libre des 24h. Les échographies pelviennes furent réalisées à l'aide d'un Voluson E8 Expert (General Electric systems, Velizy, France), équipé d'une sonde endo-vaginale de 5-9 MHz. Les follicules antraux strictement inférieurs à 10 mm étaient comptabilisés sur chaque ovaire, et les surfaces ovariennes étaient mesurées à l'aide de la méthode de l'ellipse manuelle.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : femmes mineures et âgées strictement de plus de 38 ans, taux de FSH > 12 UI/L et/ou d'AMH < 8 pmol/L, et/ou un FNPO < 3 (selon les critères de Bologne définissant les patientes « mauvaises répondeuses » (39)), patientes présentant une endométriose pelvienne de stade 3 ou 4, ainsi que les patientes présentant une anovulation et/ou une hyperandrogénie non liée à un SOPK.

Le diagnostic de SOPK était retenu si deux des trois critères étaient présents parmi l'oligoanovulation (OA), l'hyperandrogénie (HA) et des ovaires polykystiques (PCOM). L'OA se définissait par des cycles menstruels anormaux à l'interrogatoire, correspondant à des cycles longs (supérieurs à 35 jours), une oligospanioménorrhée (moins de 8 cycles par an) ou une aménorrhée (de plus de 3 mois). L'HA pouvait être soit clinique (score de Ferriman et Gallwey supérieur ou égal à 6), soit biologique (TT \geq 0.5 ng/ml ou A \geq 1.94 ng/ml). L'item « PCOM » était retenu s'il existait un aspect d'OPK échographique (défini par une surface ovarienne \geq 5.5 cm² ou un FNPO \geq 19 micro-follicules de moins de 10 mm sur au moins un ovaire) ou si le dosage plasmatique d'AMH était supérieur ou égal à 35 pmol/L (10) (*Fraissinet et al. under submission*).

Pour pouvoir conclure au diagnostic de SOPK, étaient systématiquement écartés les diagnostics différentiels : hyperprolactinémie (par le dosage de prolactine), anovulation hypothalamo-hypophysaire, forme non classique de déficit en 21-hydroxylase (par la 17-hydroxyprogestérone), tumeur androgénosécrétante ovarienne ou surrénalienne (TT et

DHAS), syndrome de Cushing (cortisol libre urinaire des 24 heures prescrit en cas de signes cliniques d'hypercorticisme associés).

La population SOPK fut, dans un second temps, répartie en quatre groupes, selon les phénotypes définis par les critères de Rotterdam modifiés (6,7,10) : le phénotype A, complet, associant les trois critères diagnostiques (OA+HA+PCOM), le phénotype B qui réunit OA et HA sans PCOM (OA+HA), le phénotype C défini par l'HA et avec PCOM sans OA (HA+PCOM) et le phénotype D avec la coexistence de l'OA et PCOM sans HA (OA+PCOM). Le phénotype B a été exclu de l'étude en raison de son effectif restreint (un seul sujet).

Un groupe contrôle a été constitué, puis divisé en deux groupes : des patientes témoins, ayant une fonction ovarienne normale (cycles ovulatoires, absence d'HA clinique et/ou biologique, FSH<12 UI/L, FNPO compris entre 3 et 18) et des patientes ayant un OPK asymptomatique (normo-ovulantes, sans HA clinique et/ou biologique, avec PCOM).

Protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV±ICSI

La stimulation ovarienne a été réalisée selon l'un des deux protocoles standards : « long agoniste » ou « court antagoniste », avec des injections quotidiennes de FSH recombinante ou HMG. La dose de départ dépendait de l'âge, de l'IMC, du FNPO et de l'AMH. Une injection sous-cutanée de 250 µg d'hCG recombinante (ovitrelle[®], Merck Serono, Lyon, France) était pratiquée lorsqu'au moins trois follicules avaient atteint un diamètre moyen ≥ 17mm. La ponction ovocytaire (POV) était pratiquée sous diazanalgie environ 36 heures après l'injection d'hCG recombinante, par aspiration manuelle à la seringue par voie transvaginale échoguidée. Un soutien de phase lutéale par progestérone vaginale (200mg X

3 /jour) était systématiquement débuté dès le soir de la POV et maintenu jusqu'à 8 semaines d'aménorrhées (SA) en cas de grossesse.

Le choix de la technique de fécondation dépendait de l'étiologie de l'infertilité. La FIV conventionnelle était réalisée dans les cas d'indication ovulatoire pure, d'infertilité tubaire ou idiopathique. La fécondation était appréciée par la présence de deux pronuclei et l'expulsion d'un deuxième globule polaire après 16 à 18h après l'insémination des spermatozoïdes. L'évaluation de la maturité ovocytaire avait donc lieu a posteriori, après lecture des zygotes le lendemain de la POV.

La technique d'ICSI était réalisée dans les cas d'infertilité masculine sévère. Environ 2 heures après la récupération des ovocytes, une décoronisation était effectuée : chaque ovocyte a été plongé pendant 20 secondes dans une solution contenant de la hyaluronidase, et le détachement des cellules du *cumulus oophorus* et de la *corona radiata* a été effectué par aspirations et expulsions successives à l'aide d'un stripper. La micro-injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde à la fois n'était pratiquée que sur les ovocytes « matures », c'est-à-dire bloqués au stade de la métaphase de la 2^{ème} division méiotique.

Quelle que soit la technique de fécondation *in vitro* réalisée, la qualité du développement embryonnaire était évaluée quotidiennement selon des critères cinétiques et morphologiques. Dans notre étude, la qualité embryonnaire a été classée selon le consensus d'Istanbul, ainsi un embryon de très bonne qualité, dit « top embryon », devait avoir 4 blastomères après 2 jours de culture (J2) ou 8 blastomères après 3 jours de culture (J3). Ces blastomères devaient être mononucléés, homogènes, de taille régulière avec moins de 10% de fragmentation (40).

Tous les transferts d'embryons frais des patientes incluses dans cette étude étaient effectués au stade d'embryon clivé à J2 ou à J3. Le choix du nombre d'embryons transférés reposait sur une évaluation clinico-biologique des facteurs pronostiques du couple. Le centre

adoptait la stratégie « e-SET » (elective Single Embryo Transfer) et ne transférait qu'un seul embryon si ce dernier était de bonne qualité et si la patiente était âgée de moins de 35 ans, qu'il s'agissait d'une première ou deuxième tentative de FIV+/-ICSI (41) et qu'au moins 2 embryons étaient de qualité suffisante pour être cryoconservés (42).

Dans le laboratoire de biologie de reproduction du CHRU de Lille, la stratégie de congélation embryonnaire consistait à congeler les embryons surnuméraires de bonne qualité, présentant entre 4 et 5 blastomères (à J2) et entre 6 et 9 blastomères (à J3) avec moins de 20% de fragmentation cytoplasmique. Les embryons clivés étaient cryopréservés selon un protocole de congélation lente. Si toutefois les embryons clivés J2-J3 n'obtenaient pas les critères de congélation, ils étaient poussés en culture prolongée jusqu'au stade blastocyste. Les blastocystes devaient être de grade \geq 3BB (d'après la classification de Gardner) à J5 ou J6 pour être vitrifiés (43,44).

Le transfert d'embryons congelés-décongelés avait lieu après soit une induction d'ovulation par FSH recombinante (selon un protocole « step-up low-dose » pour les patientes avec SOPK), soit après une préparation endométriale par traitement hormonal substitutif oestro-progestatif séquentiel, soit après un cycle spontané non stimulé (pour les patientes normo-ovulantes seulement).

Variables analysées

Les caractéristiques de la stimulation ovarienne ont été analysées, à savoir le taux d'annulation, le nombre de follicules et le taux d'E₂ au déclenchement, le nombre d'ovocytes ponctionnés et d'ovocytes matures en métaphase II (ovocytes MII), le taux de lyse ovocytaire. Le taux de maturité ovocytaire était défini : (i) en FIV conventionnelle par le

rapport entre les ovocytes estimés fécondables à J1 (zygotes + ovocytes MII non fécondés) et le nombre total d'ovocytes mis en fécondation; (ii) en ICSI par le rapport entre les ovocytes MII après décoronisation et le nombre total d'ovocytes qui ont été décoronisés.

L'issue clinico-biologique de toutes les tentatives de FIV±ICSI a été répertoriée. Le taux de fécondation représentait le nombre de zygotes obtenus par le nombre d'ovocytes MII. Le taux d'implantation était défini par le nombre de sacs gestationnels divisé par le nombre d'embryons transférés. La visualisation échographique d'un sac gestationnel définissait une grossesse clinique, cette dernière était évolutive si elle évoluait au-delà du premier trimestre de grossesse. Les grossesses cliniques, les grossesses évolutives, les fausses couches spontanées précoces et les naissances vivantes sont exprimées en taux cumulé par POV, en tenant compte à la fois des grossesses obtenues après transfert d'embryons « frais » et transferts d'embryons « décongelés » issus de cette même POV.

Dans les cas de congélation embryonnaire, le ratio embryons congelés sur embryons obtenus a été calculé. Nous avons relevé les cycles où toute la cohorte embryonnaire avait été congelée, appelés les cas de « *freeze-all* ». Cette stratégie était appliquée dans la majorité des cas pour les deux situations suivantes : (i) risque de SHO trop élevé et/ou (ii) élévation trop importante de la progestéronémie au cours du protocole d'hyperstimulation ovarienne (>1.5 ng/mL). L'élévation prématurée de la progestérone aurait pour conséquence une altération de la réceptivité utérine du fait d'un déplacement de la fenêtre d'implantation (45). Le taux de récupération correspond au ratio suivant : embryons décongelés puis transférés sur le nombre total d'embryons décongelés.

Le SHO était classé sévère (de type III) selon des critères clinico-bio-échographiques avec notamment la présence d'oligoanurie, dyspnée, ascite (jusqu'à l'espace de Morrison),

cytolysse hépatique, hyponatrémie, élévation de l'hématocrite (> 55%), ovaires de grand axe > 12 cm (46). Une hospitalisation s'avérait alors nécessaire, avec mise en route d'une anticoagulation préventive et rééquilibration des troubles hydro-électrolytiques.

Analyses statistiques

Etant donnée leur distribution non Gaussienne, les variables continues ont été exprimées en médiane, avec leurs 5^{ème} et 95^{ème} percentiles, et comparées par le test de Kruskal-Wallis. Une analyse de variance a été réalisée pour comparaisons multiples, à l'aide du test d'Anova associé à une analyse post-hoc de Bonferroni, en utilisant le rang des variables et non leur valeur absolue, selon la méthode de Conover et Iman (47). La comparaison des fréquences a été réalisée par le test de Khi deux. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 22.0).

RESULTATS

Données cliniques, hormonales et échographiques de base de l'ensemble de la population

Au total, 178 patientes SOPK, 100 OPK asymptomatiques et 96 témoins ont été rétrospectivement incluses dans l'étude. Les caractéristiques cliniques, hormonales et échographiques de l'ensemble de la population sont représentées dans le **tableau 1**.

La population SOPK était significativement plus jeune que la population témoin. Les patientes SOPK avaient un IMC et un tour de taille significativement plus élevés que les patientes OPK asymptomatiques et témoins. Elles présentaient des concentrations de LH et de TT significativement supérieures à celles des groupes OPK asymptomatique et témoin. La SHBG était significativement moins élevée dans le groupe SOPK comparée à celle des groupes OPK asymptomatique et témoin. L'insulinémie était significativement plus élevée chez les patientes SOPK comparée à celle des patientes OPK asymptomatiques. On notait des différences statistiquement significatives entre chacun des trois groupes pour les variables suivantes : Δ 4-androsténédione, AMH, FNPO et surfaces ovariennes.

La principale indication de FIV \pm ICSI était l'étiologie masculine. Certaines patientes, du groupe SOPK uniquement, avaient recours à la FIV pour dysovulation après échec de stimulation simple (**Figure 1**).

Données cliniques, hormonales et échographiques de base de la population SOPK selon les différents phénotypes

Le **tableau 2** expose les caractéristiques initiales du groupe SOPK, selon leur phénotype. Le phénotype complet (A) présentait des taux de LH et d'AMH significativement plus élevés que les phénotypes C et D, un taux de testostérone totale significativement plus élevé que le phénotype D et un FNPO significativement plus important que le phénotype C. Le taux de $\Delta 4$ -androsténédione était statistiquement plus bas dans le phénotype D comparé aux phénotypes A et C. L'E₂ était significativement plus bas dans le phénotype D comparé au phénotype A.

Dans la population SOPK, la principale indication de FIV \pm ICSI était également les anomalies spermatiques. La dysovulation après échec de stimulation simple était une indication chez les patientes SOPK dysovulantes uniquement (phénotypes A et D) (**Figure 2**).

Caractéristiques de la réponse ovarienne à la stimulation et résultats clinico-biologiques de FIV \pm ICSI de l'ensemble de la population

Les résultats des cycles de FIV \pm ICSI des patientes SOPK ont été initialement comparés à celles OPK asymptomatiques et témoins, dans le **tableau 3**. Le taux d'annulation était significativement plus élevé dans le groupe SOPK par rapport aux groupes OPK asymptomatique et témoin. Les causes d'annulation de cycle sont présentées dans la **figure 3** et étaient dominées par l'hypo-réponse ovarienne dans les trois groupes, mais il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes. Le recours à l'ICSI était significativement plus fréquent chez les OPK asymptomatiques ($p= 0.022$). Le recours à des

protocoles antagonistes était significativement plus important chez les patientes SOPK que chez les OPK asymptomatiques et chez les témoins ($p < 0.001$).

La dose de départ de FSH pour tous les cycles initiés était significativement plus basse chez les patientes SOPK et OPK symptomatiques que chez les témoins. Il en est de même pour la dose de départ de FSH pour les cycles ayant abouti à une POV (après avoir exclu les cycles déprogrammés). La stimulation ovarienne était statistiquement plus longue dans le groupe SOPK par rapport aux témoins et la dose totale de FSH était significativement plus élevée dans le groupe témoin que dans les deux autres groupes. Les patientes SOPK et OPK asymptomatiques avaient obtenu plus de follicules ≥ 15 mm le jour du déclenchement.

Le nombre d'ovocytes ponctionnés, d'ovocytes en métaphase II, de zygotes et d'embryons obtenus était significativement plus important dans les groupes SOPK et OPK asymptomatique par rapport au groupe témoin. En considérant uniquement les cycles avec ICSI, le nombre d'ovocytes MII des patientes SOPK et OPK asymptomatiques restait supérieur à celui des témoins (respectivement, 7.5 [1-17] vs 8 [2-16] vs 6 [1-15] ; $p < 0.001$).

En cas de cryoconservation embryonnaire, le rapport entre le nombre d'embryons congelés sur le nombre total d'embryons obtenus était significativement plus élevé chez les patientes SOPK par rapport aux patientes témoins. En revanche, le même rapport a été calculé dans les cas où les patientes avaient bénéficié d'un transfert d'embryon frais, donc après exclusion des situations de « *freeze all* » ; ce rapport n'était plus statistiquement différent entre les trois groupes (respectivement, 0.23 ± 0.28 vs 0.23 ± 0.30 vs 0.27 ± 0.31 ; $p = 0.128$).

Les situations de « *freeze-all* » et de SHO sévères étaient significativement plus fréquentes chez les patientes SOPK comparées à celles des deux autres groupes.

Caractéristiques de la réponse ovarienne à la stimulation et résultats clinico-biologiques de FIV± ICSI selon les phénotypes SOPK

Le **tableau 4** compare les résultats des tentatives entre les différents phénotypes de SOPK. Le nombre de cycles annulés et le recours à la FIV conventionnelle étaient significativement plus élevés dans le phénotype A, comparés aux deux autres phénotypes. La **figure 4** présente les causes d'annulation de cycle selon les différents phénotypes du groupe SOPK. Cette figure montre que la majorité des annulations de cycles dans le groupe phénotype A était due à une mauvaise réponse ovarienne. Cependant, concernant les taux d'annulation pour hypo-réponse, il n'y avait pas de différence significative entre les trois phénotypes. De plus, les patientes avec le phénotype A avaient recours à une stimulation ovarienne significativement plus longue que celles avec le phénotype D.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, hormonales et échographiques de la population totale

	SOPK (n= 178)	OPK as. (n= 100)	Témoins (n= 96)	P
Age (years)	28.0 ^a (22.0-34.1)	28.0 ^{a, b} (24.0-34.0)	29.0 ^b (22.0-35.0)	0.009
BMI (kg/m²)	26.2 ^a (18.7-37.4)	23.8 ^b (18.5-34.0)	23.1 ^b (17.7-36.6)	0.002
Tour de taille (cm)	84 ^a (66-113)	78 ^b (65-106)	76 ^b (63-105)	0.001
FSH (UI/L)	4.6 ^a (3.3-6.6)	5.0 ^b (3.7-6.8)	5.6 ^c (3.8-8.0)	<0.001
E₂ (pg/mL)	39.0 (23.0-62.0)	36.0 (21.0-65.8)	34.0 (20.9-57.0)	NS
LH (UI/L)	4.5 ^a (1.9-11.3)	3.6 ^b (1.9-6.1)	3.3 ^b (1.5-5.9)	<0.001
Testostérone totale (ng/mL)	0.32 ^a (0.10-0.68)	0.20 ^b (0.07-0.37)	0.18 ^b (0.07-0.37)	<0.001
Δ4androsténédione (ng/mL)	1.93 ^a (0.81-3.56)	1.31 ^b (0.66-1.91)	1.03 ^c (0.58-1.64)	<0.001
AMH (pmol/mL)	59.3 ^a (27.8-151.4)	43.1 ^b (18.1-72.0)	19.9 ^c (9.5-33.9)	<0.001
FNPO (n)	24.3 ^a (12.9-47.5)	18.5 ^b (11.0-30.0)	11.0 ^c (7.0-15.6)	<0.001
Surface ovarienne moyenne (cm²)	5.3 ^a (3.4-7.9)	4.6 ^b (3.2-7.2)	3.6 ^c (2.5-4.7)	<0.001
Glycémie à jeun (g/L)	0.83 (0.69-0.99)	0.84 (0.69-0.97)	0.83 (0.68-0.97)	NS
Insulinémie (mUI/L)	4.00 ^a (0.70-13.07)	3.00 ^b (0.70-8.30)	3.20 ^{a, b} (0.87-10.09)	0.002
SHBG (nmol/L)	40.7 ^a (15.6-77.7)	49.7 ^b (19.6-96.8)	46.7 ^b (20.1-97.9)	0.001

- Les données sont exprimées en médiane (5^{ème} - 95^{ème} percentiles)

- ^{a, b, c} = Si cet indice est identique, les groupes ne sont pas différents de manière significative. À contrario, si les indices sont différents, les groupes sont significativement différents ($p < 0.05$)

- NS = résultat non significatif entre les 3 groupes

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, hormonales et échographiques selon les phénotypes SOPK

	SOPK-A (n= 83)	SOPK-C (n= 40)	SOPK-D (n= 55)	P
Age (years)	28.0 (23.0-34.8)	28.5 (22.0-35.0)	28.0 (22.0-33.4)	NS
BMI (kg/m²)	27.8 (18.6-38.6)	25.9 (18.7-38.2)	25.6 (19.9-36.3)	NS
Tour de taille (cm)	88 (65-115)	79 (67-110)	82 (64-114)	NS
FSH (UI/L)	4.50 (3.20-6.68)	4.70 (3.21-7.07)	4.50 (3.38-6.54)	NS
E₂ (pg/mL)	41.0 ^a (21.4-65.0)	42.0 ^{a, b} (24.1-78.1)	33.0 ^b (19.0-53.0)	0.017
LH (UI/L)	5.3 ^a (1.6-12.8)	3.7 ^b (1.8-10.4)	4.1 ^b (2.0-10.3)	<0.001
Testostérone totale (ng/mL)	0.40 ^a (0.13-0.74)	0.32 ^{a, b} (0.09-0.63)	0.25 ^b (0.07-0.45)	<0.001
Δ4androsténédione (ng/mL)	2.25 ^a (1.08-3.85)	2.16 ^a (0.81-3.43)	1.38 ^b (0.65-1.87)	<0.001
AMH (pmol/mL)	78.0 ^a (32.1-178.4)	48.3 ^b (18.7-127.2)	55.5 ^b (27.4-102.8)	<0.001
FNPO (n)	28.5 ^a (15.0-54.5)	22.8 ^b (8.7-41.3)	21.5 ^{a, b} (12.4-39.3)	0.008
Surface ovarienne moyenne (cm²)	5.6 (3.5-8.4)	5.6 (2.7-7.4)	4.9 (3.4-7.8)	NS
Glycémie à jeun (g/L)	0.83 (0.72-1.00)	0.82 (0.67-0.98)	0.84 (0.68-0.97)	NS
Insulinémie (mUI/L)	4.20 (1.21-13.85)	4.05 (0.70-13.93)	3.50 (0.70-12.80)	NS
SHBG (nmol/L)	40.5 (13.7-81.4)	44.8 (21.4-78.7)	37.7 (15.5-74.4)	NS

- Les données sont exprimées en médiane (5^{ème} - 95^{ème} percentiles)

- ^{a, b} = Si cet indice est identique, les groupes ne sont pas différents de manière significative. À contrario, si les indices sont différents, les groupes sont significativement différents (p<0.05)

- NS = résultat non significatif entre les 3 groupes

Figure 1 : Indications de FIV±ICSI dans la population totale

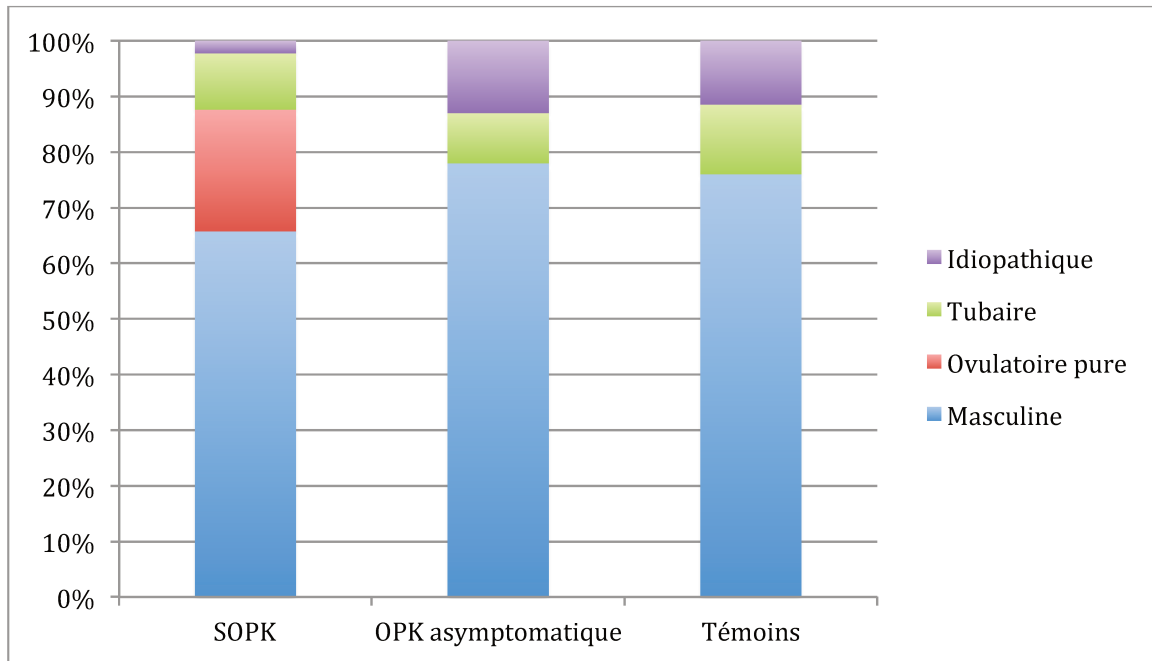


Figure 2 : Indications de FIV±ICSI dans la population SOPK

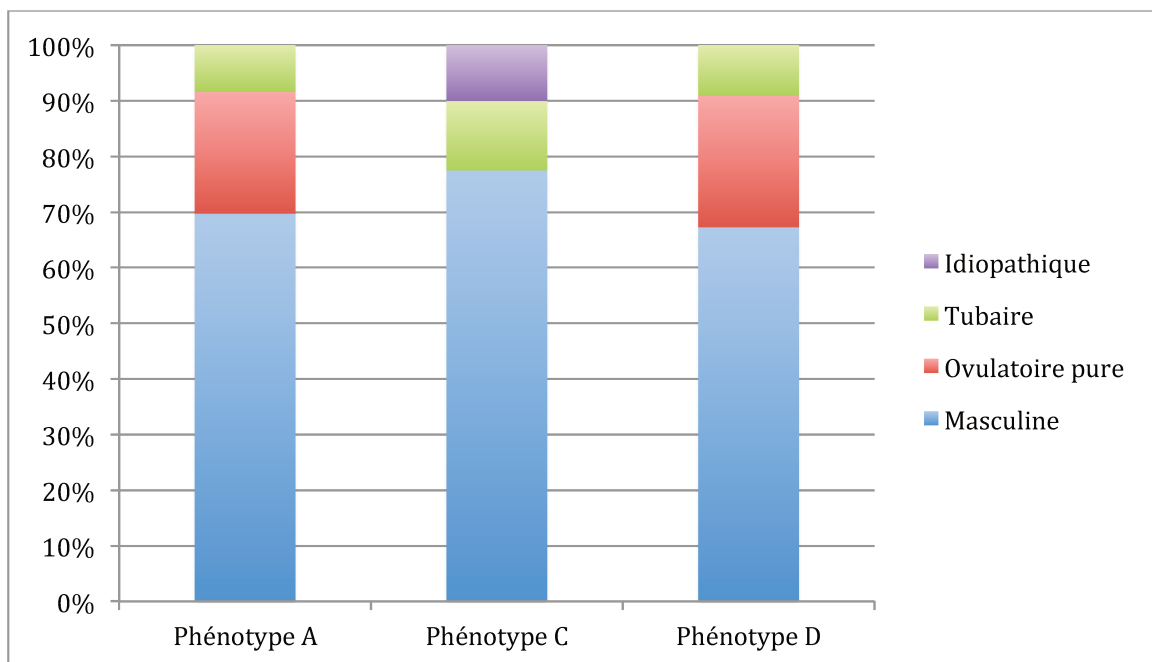


Tableau 3 : Comparaison des résultats des cycles de FIV±ICSI entre les groupes SOPK, OPK asymptomatique et témoin

Nombre de cycles	SOPK (n= 376)	OPK as. (n= 211)	Témoins (n= 221)	P
Dose de départ de FSH des cycles initiés (UI)*	150 (75-225) ^a	150 (100-225) ^a	200 (125-450) ^b	<0.001
Cycles annulés (%)	17.8 (n=67) ^a	7.1 (n=15) ^b	10.4 (n=23) ^b	
Cycles avec POV (%)	82.2 (n= 309) ^a	92.9 (n= 196) ^b	89.6 (n= 198) ^b	<0.001
FIV (%)	31.6 (n=119) ^a	21.3 (n=45) ^b	25.8 (n=57) ^a	
ICSI (%)	68.4 (n=257) ^a	78.7 (n=166) ^b	74.2 (n=164) ^a	0.022
Protocole antagoniste (%)	58.8 (n=221) ^a	43.1 (n=91) ^b	32.1 (n=71) ^c	
Protocole agoniste (%)	41.2 (n=155) ^a	56.9 (n=120) ^b	67.9 (n=150) ^c	<0.001
Dose de départ de FSH des cycles avec POV (UI)*	150 (78-250) ^a	150 (100-225) ^a	200 (125-450) ^b	<0.001
Dose totale FSH (UI)*	1500.0 ^a (888-3638)	1518.8 ^a (1000-2710)	2400.0 ^b (1098-5329)	<0.001
Durée de stimulation (jours)*	12.0 (9.0-17.0) ^a	12.0 (10.0-16.0) ^{a,b}	12.0 (9.0-14.0) ^b	0.031
Follicules ≥ 15mm (n)*	10.0 (5.0-21.0) ^a	10.0 (5.0-18.2) ^a	8.0 (4.0-14.0) ^b	<0.001
E ₂ au déclenchement (pg/mL)*	2462.0 (789.1-5358.1)	2442.0 (867.2-4682.3)	2387.5 (736.5-4573.5)	NS
Ovocytes ponctionnés (n)*	11.0 (4.0-24.0) ^a	12.0 (4.0-23.2) ^a	9.0 (3.0-19.0) ^b	<0.001
Taux de lyse ovocytaire > 10% (%)	36.4 (n= 112)	28.6 (n= 56)	32.5 (n= 64)	NS
Ovocytes MII (n)*	7.0 (1.0-17.0) ^a	8.0 (2.0-17.0) ^a	6.0 (1.0-14.1) ^b	<0.001
Taux de maturité ≥ 70% (%)	60.4 (n= 186)	60.7 (n= 119)	59.5 (n= 116)	NS
Zygotes 2pn (n)*	4.0 (0.0-12.0) ^a	4.5 (1.0-12.0) ^a	3.0 (0.0-9.0) ^b	0.001
Embryons obtenus (n)*	4.0 (0.0-12.0) ^a	4.0 (1.0-11.2) ^a	3.0 (0.0-9.0) ^b	<0.001
Taux de fécondation*	0.67 (0.00-1.00)	0.64 (0.18-1.00)	0.67 (0.00-1.00)	NS
Cycle avec minimum 1 top embryon (%)	43.7 (n= 135)	45.1 (n= 88)	41.4 (n= 82)	NS
Si congélation : Embryons congelés/ E. obtenus**	0.53 (+/-0.23) ^a	0.50 (+/-0.22) ^{a, b}	0.44 (+/-0.23) ^b	0.012
Taux de récupération après décongélation emb**	0.78 (+/-0.30)	0.81 (+/-0.29)	0.78 (+/-0.32)	NS
Taux cumulé d'implantation**	0.31 (+/-0.37)	0.28 (+/-0.38)	0.30 (+/-0.40)	NS
Cycles avec congélation (%)	45.6 (n=141)	49.5 (n=97)	39.4 (n=78)	NS
Cycles avec freeze all (%)	9.7 (n=30) ^a	2.6 (n=5) ^b	1.0 (n=2) ^b	<0.001
Taux HSO grade III (%)	5.8 (n=18) ^a	2.0 (n=4) ^b	1.5 (n=3) ^b	0.015
Taux cumulé de GC par POV (%)	48.5 (n=150)	45.4 (n=89)	42.9 (n=85)	NS
Taux cumulé de FCS précoce par GC (%)	17.3 (n= 26)	12.3 (n= 11)	23.5 (n= 20)	NS
Taux cumulé de G évolutive par POV (%)	38.8 (n= 120)	40.3 (n= 79)	31.8 (n= 63)	NS
Taux cumulé de NV par POV (%)	38.2 (n=118)	39.3 (n=77)	31.3 (n= 62)	NS

- * données exprimées en médiane (5^{ème} - 95^{ème} percentiles) ; ** données exprimées en moyenne (± écart-type)

- ^{a, b} = Si cet indice est identique, les groupes ne sont pas différents de manière significative. À contrario, si les indices sont différents, les groupes sont significativement différents (p<0.05), NS = résultat non significatif

- GC= grossesse clinique, NV= naissance vivante

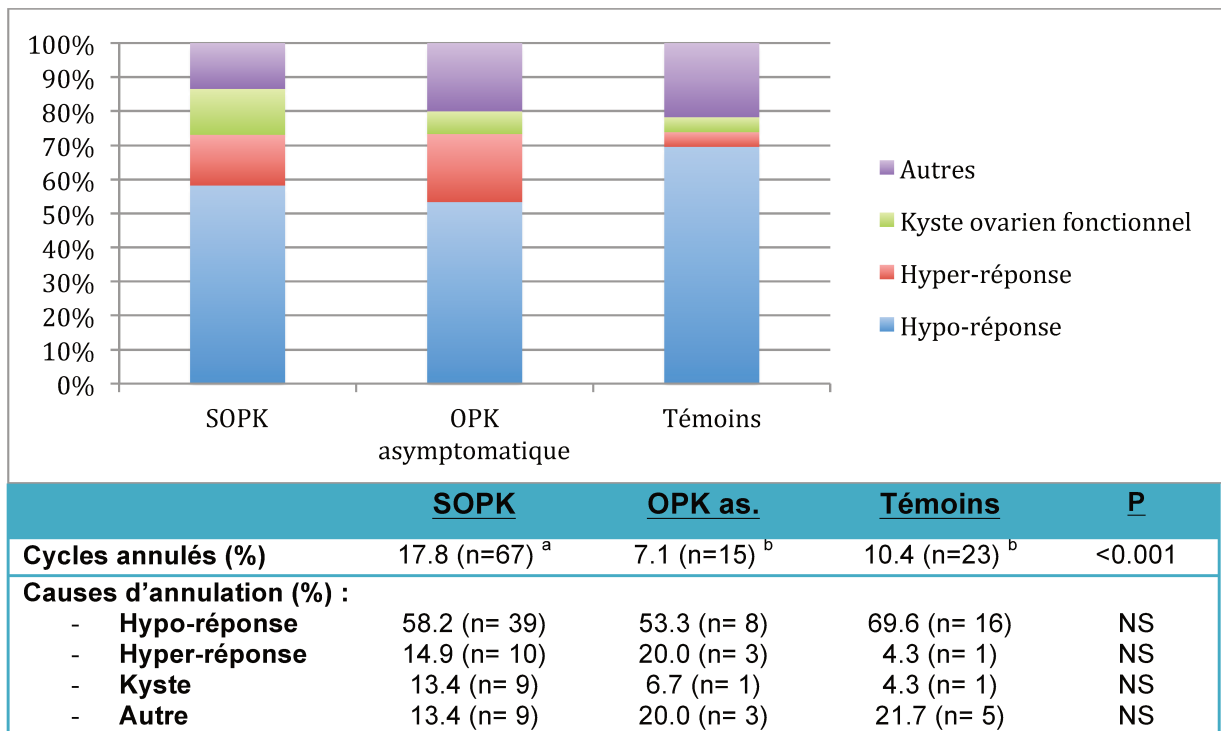
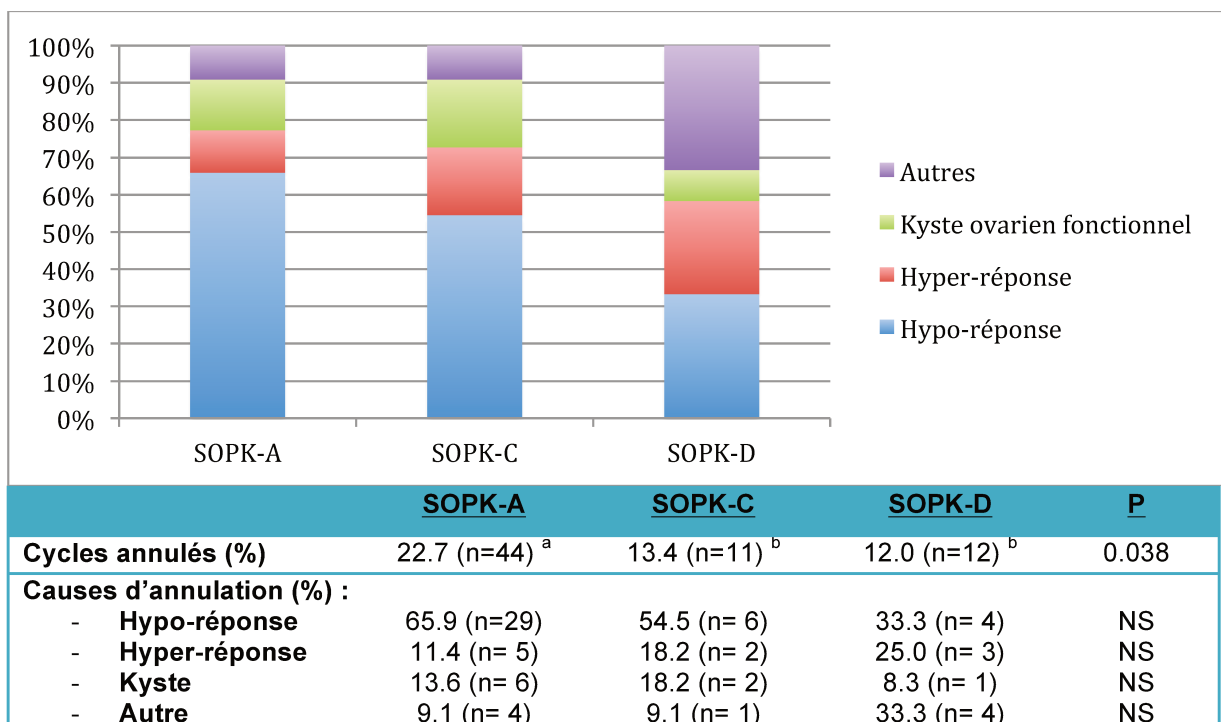
Tableau 4 : Comparaison des résultats des cycles de FIV±ICSI entre les 3 phénotypes SOPK

Nombre de cycles	SOPK-A (n= 194)	SOPK-C (n= 82)	SOPK-D (n= 100)	P
Dose de départ de FSH des cycles initiés (UI)*	125 (75-225)	150 (100-293)	150 (83-250)	NS
Cycles annulés (%)	22.7 (n=44) ^a	13.4 (n=11) ^b	12.0 (n=12) ^b	0.038
Cycles avec POV (%)	77.3 (n= 150) ^a	86.6 (n= 71) ^b	88.0 (n= 88) ^b	
FIV (%)	39.2 (n=76) ^a	23.2 (n=19) ^b	24.0 (n=24) ^b	0.005
ICSI (%)	60.8 (n=118) ^a	76.8 (n=63) ^b	76.0 (n=76) ^b	
Protocole antagoniste (%)	60.3 (n=117)	50.0 (n=41)	63.0 (n=63)	NS
Protocole agoniste (%)	39.7 (n=77)	50.0 (n=41)	37.0 (n=37)	
Dose de départ de FSH des cycles avec POV (UI)*	137 (75-225)	150 (100-300)	150 (93-250)	NS
Dose totale FSH (UI)*	1512 (867-3823)	1500 (900-3940)	1500 (873-2824)	NS
Durée de stimulation (jours)*	12.0 (9.0-18.0) ^a	12.0 (9.4-16.6) ^{a,b}	12.0 (9.4-15.0) ^b	0.046
Follicules ≥ 15mm (n)*	10.0 (5.0-22.0)	10.0 (5.0-19.4)	10.0 (4.5-21.6)	NS
E ₂ au déclenchement (pg/mL)*	2462.00 (709.7-5652.4)	2324.00 (829.5-5285.8)	2529.00 (792.9-4468.1)	NS
Ovocytes ponctionnés (n)*	11.0 (3.6-25.5)	12.0 (4.0-24.4)	12.0 (4.0-24.0)	NS
Taux de lyse ovocytaire > 10% (%)	38.7 (n= 58)	42.3 (n= 30)	27.6 (n=24)	NS
Ovocytes MII (n)*	7.0 (1.0-19.0)	8.0 (2.0-16.8)	7.5 (0.0-16.6)	NS
Taux de maturité ≥ 70% (%)	57.3 (n= 86)	64.8 (n= 46)	62.1 (n= 54)	NS
Zygotes 2pn (n)*	4.0 (0.0-13.5)	4.0 (1.00-12.8)	4.0 (0.0-12.0)	NS
Embryons obtenus (n)*	4.0 (0.0-13.5)	4.0 (0.6-10.50)	4.0 (0.0-11.6)	NS
Taux de fécondation*	0.73 (0.00-1.00)	0.61 (0.17-1.00)	0.67 (0.04-1.00)	NS
Cycle avec minimum 1 top embryon (%)	42.0 (n= 63)	47.9 (n= 34)	43.2 (n= 38)	NS
Si congélation : Embryons congelés/ E obtenus**	0.53 (+/-0.24)	0.55 (+/-0.21)	0.53 (+/-0.23)	NS
Taux de récupération à la décongélation emb**	0.75 (+/-0.32)	0.81 (+/-0.28)	0.82 (+/-0.29)	NS
Taux cumulé d'implantation**	0.29 (+/-0.38)	0.32 (+/-0.37)	0.33 (+/-0.37)	NS
Cycles avec congélation (%)	46.7 (n=70)	43.7 (n=31)	45.5 (n=40)	NS
Cycles avec freeze all (%)	13.3 (n=20)	7.0 (n=5)	5.7 (n=5)	NS
Taux HSO grade III (%)	4.7 (n=7)	7.0 (n=5)	6.8 (n=6)	NS
Taux cumulé de GC par POV (%)	43.3 (n=65)	49.3 (n=35)	56.8 (n=50)	NS
Taux cumulé de FCS précoce par GC (%)	18.5 (n=12)	20.0 (n=7)	14.0 (n=7)	NS
Taux cumulé de G évolutive par POV (%)	34.7 (n=52)	39.4 (n=28)	45.5 (n=40)	NS
Taux cumulé de NV par POV (%)	33.3 (n=50)	39.4 (n=28)	45.5 (n=40)	NS

- * données exprimées en médiane (5^{ème} - 95^{ème} percentiles) ; ** données exprimées en moyenne (± écart-type)

- ^{a, b} = Si cet indice est identique, les groupes ne sont pas différents de manière significative. À contrario, si les indices sont différents, les groupes sont significativement différents (p<0.05), NS = résultat non significatif

- GC= grossesse clinique, NV= naissance vivante

Figure 3 : Causes d'annulation de cycle dans la population totale**Figure 4 : Causes d'annulation de cycle dans la population SOPK**

Note : Autre= absence de freinage (n=3), ovulation prématurée (n=2), élévation de la LH (n= 2), problème personnel (n=4), problème logistique (n= 5), spermoculture positive (n=1).

DISCUSSION

Cette étude a montré que la population SOPK différait largement des témoins concernant la réponse ovarienne à une stimulation pour FIV±ICSI mais restait comparable aux OPK asymptomatiques. De plus, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les phénotypes de SOPK concernant le profil de recrutement folliculaire et le nombre et la qualité des ovocytes ponctionnés, au cours d'une prise en charge en FIV±ICSI. Cependant, le phénotype A semblait plus difficile à stimuler comme en témoigne le taux d'annulation plus élevé et la durée de stimulation plus longue.

I- Caractéristiques de la population

A) L'ensemble de la population

Notre population SOPK a bien été définie, selon des critères diagnostiques actualisés, et diffère à la fois des témoins et des OPK asymptomatiques. En effet, alors que de nombreuses études continuent d'utiliser les critères diagnostiques de Rotterdam, nous avons choisi de suivre des critères plus modernes mais néanmoins validés par la littérature (5,10,48) en incluant le dosage plasmatique de l'AMH et en élevant le seuil de FNPO.

Il apparaît clairement, dans cette étude, que les patientes SOPK et OPK asymptomatiques ne présentent pas les mêmes caractéristiques phénotypiques, raison pour laquelle nous avons choisi de les séparer dans nos analyses. La population SOPK possède un profil métabolique significativement différent des populations OPK asymptomatiques et

témoins. Nos données sont en accord avec la littérature, tant sur le plan des caractéristiques métaboliques du SOPK seul (49,50) que comparé aux OPK asymptomatiques (51,52). De plus, les patientes OPK asymptomatiques semblent avoir un profil biologique et échographique intermédiaire (concernant notamment l'AMH et le FNPO), s'inscrivant dans un continuum entre les patientes SOPK et témoins normo-ovulantes (52).

B) Les phénotypes SOPK

La population SOPK a été phénotypée de manière rigoureuse. Du fait de l'ajout de l'AMH aux critères diagnostiques de SOPK, nous observons une quasi-disparition du phénotype B avec une proportion nettement plus faible que dans la littérature, qui retrouve une prévalence entre 2 et 16%, en s'appuyant sur les critères de Rotterdam (53,15,54,55). Alebic et al. (56) avait, cependant, éliminé les phénotypes B de son analyse de part son effectif également trop réduit. Notre équipe a récemment démontré que l'utilisation combinée de l'échographie et de l'AMH pour définir l'item « PCOM » permettait ainsi l'élimination du phénotype B, faisant de cet item un prérequis au diagnostic de SOPK (*Fraissinet et al. under submission*). L'étude transversale de Ramezani et al. (38), dont l'objectif principal était de comparer les taux de grossesse clinique entre différents phénotypes de SOPK (n= 386) et une population contrôle normo-ovulante sans PCOM (n= 350) au cours de leur premier cycle de FIV conventionnelle ou ICSI, a défini leur population SOPK en se référant strictement aux critères de Rotterdam (c'est-à-dire sans inclure l'AMH). Ainsi, dans cette série, le phénotype B représentait 26.7% de leur population totale de SOPK, les patientes du groupe phénotype B présentaient un taux moyen d'AMH de 5.1 ± 3.1 ng/mL et un CFA moyen de 20.0 ± 1.8 follicules. Selon notre méthode de classification (*Fraissinet et al. Under submission*), la plupart de ces patientes auraient probablement été incluses dans le phénotype A.

Notre étude retrouve par ailleurs des concentrations d'AMH significativement plus élevées chez les phénotypes A. Ce qui est en accord avec l'étude de Sahmay et al. (57) mais pas avec celle de Ramezanalil et al. (38).

II- Protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée

A) Dans l'ensemble de la population

Parmi la totalité des cycles initiés, un protocole antagoniste était utilisé préférentiellement chez les patientes SOPK, sa proportion étant plus élevée que celle des OPK asymptomatiques, qui elle-même était plus élevée que chez les témoins (58.8% vs 43.1% vs 32.1%, $p < 0.001$) ; dans le but premier de diminuer les risques de SHO sans compromettre les taux de naissance vivante en accord avec la récente méta-analyse de Al-Inany et al. (58).

Nous constatons, de plus, un taux d'annulation de cycle plus important dans le groupe SOPK, comparé aux deux autres groupes (17.8% vs 7.1% et 10.4%, $p < 0.001$), même si les causes d'annulation n'étaient pas différentes entre les trois groupes. Nos données ne rejoignent pas celles d'études antérieures déjà publiées sur le sujet, probablement en raison de l'hétérogénéité de la définition des cycles annulés. En effet, l'équipe de Esinler et al. (59) a réalisé une étude rétrospective cas-témoin comparant les résultats d'ICSI entre un groupe SOPK (n= 99 patientes réalisant 109 cycles), un groupe « PCOM seul » (n= 58 patientes réalisant 58 cycles) et un groupe témoin (n= 210 patientes réalisant 232 cycles) apparié sur l'âge et l'IMC des femmes. Elle n'avait pas mis en évidence de différence du taux d'annulation entre les trois groupes, mais les causes d'annulation étaient à la fois l'hypo-réponse avant POV mais également l'absence de fécondation ne permettant pas d'aller

jusqu'au transfert embryonnaire. L'étude de Zhong et al. (60) a évalué de façon rétrospective la réponse à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée et les résultats de FIV conventionnelle et d'ICSI entre les trois groupes suivants : SOPK (n= 122 cycles), « PCOM seul » (n= 208 cycles) et témoins normo-ovulants (n= 660 cycles). Elle retrouvait un taux d'annulation identique dans les groupes SOPK et OPK asymptomatiques mais plus élevé que dans le groupe normo-ovulant. Leurs annulations étaient dues à une mauvaise réponse ovarienne, un risque élevé de SHO, l'absence d'ovocyte ponctionné, des anomalies de fécondation, une mauvaise qualité embryonnaire ou à un endomètre défavorable à l'implantation.

Le taux de SHO sévère, dans notre étude, était plus élevé chez les SOPK par rapport aux OPK asymptomatiques et témoins (5.8% vs 2% et 1.5%, p=0.015). Cependant, certaines études antérieures ont tendance à décrire un taux de SHO similaires entre SOPK et OPK asymptomatiques (61,60). Nos résultats sont néanmoins concordant avec les facteurs de risque de SHO décrits dans la littérature (46), dès lors que le FNPO et l'AMH étaient plus élevés chez les patientes SOPK comparés aux OPK asymptomatiques dans notre étude.

Bien que les patientes SOPK et OPK asymptomatiques présentaient des caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques différentes, elles semblent avoir un profil de réponse à une stimulation ovarienne identique, avec notamment des doses totales de FSH nécessaires, une durée de stimulation et un nombre de follicules ≥ 15 mm comparables. La littérature retrouve, en effet, des caractéristiques de stimulation commune entre ces deux groupes de patientes (62). Pourtant, en dehors d'un contexte de stimulation, le phénotype échographique des patientes OPK asymptomatiques ne présenterait pas d'effet délétère, compte tenu de l'absence de trouble majeur de la folliculogénèse (notamment lors du processus de recrutement cyclique) (63,64).

B) Selon les phénotypes

Dans notre étude, le choix du protocole n'était pas différent selon les phénotypes, notre centre utilisant préférentiellement le protocole antagoniste chez les patientes SOPK, et ce de façon générale quelque soit le phénotype, dans la mesure où ce protocole est connu pour diminuer amplement le risque de SHO (58). La proportion d'annulation de cycle, avant la POV, était plus importante chez les phénotypes A, dont la première cause était l'hypo-réponse ovarienne. Cette constatation aurait pu être expliquée par l'utilisation de doses initiales de gonadotrophines moindres chez ces patientes. En effet, l'AMH et le FNPO, plus élevés dans le phénotype A, sont des critères influençant la dose de départ de FSH dans notre équipe, pouvant faire craindre un risque plus élevé de SHO. Les médecins de la reproduction de notre centre utilisent volontiers une stratégie de type « step-up low-dose » au cours des protocoles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée chez les patientes SOPK ; il s'agit de rechercher prudemment et progressivement par paliers la dose « seuil » de FSH permettant d'obtenir une réactivité ovarienne acceptable en minimisant le risque de SHO (65). Cependant, dans notre étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les trois phénotypes concernant les doses de départ de FSH, que ce soit pour la totalité des cycles initiés ou pour les cycles ayant abouti à la POV. De plus, les causes d'annulation n'étaient pas différentes selon les groupes et il n'y avait pas plus d'hyper-réponse ovarienne chez les phénotypes A.

D'autre part, la stimulation ovarienne était significativement plus longue dans le groupe de phénotypes A par rapport au groupe phénotypes D. En regard de cette durée de stimulation plus longue et du taux d'annulation plus important chez les phénotypes A, la réponse ovarienne à un protocole d'hyperstimulation contrôlée serait plus lente à obtenir chez les patientes phénotype A, à dose initiale de FSH identique avec les autres phénotypes.

Une des hypothèses serait que les patientes du groupe phénotype A devraient être exposées un peu plus longtemps à la FSH exogène avant d'obtenir une croissance multifolliculaire. Ce phénomène pourrait s'expliquer par des concentrations en AMH plus élevées, dans le phénotype A, qui pourraient être à l'origine de la diminution de la sensibilité à la FSH des follicules en croissance, rendant ainsi le seuil de FSH nécessaire plus difficile à atteindre (66). Selon Dewailly et al. (67), les troubles de la folliculogénèse des patientes SOPK pourraient s'expliquer par deux « triangles » consécutifs dans l'interaction entre les androgènes, la FSH, l'AMH et l'E₂ : (i) pendant la phase folliculaire pré-antrale « gonadotrophine-indépendante » mais « FSH-sensible », la croissance folliculaire est excessive en raison de l'excès intrinsèque d'androgènes qui rend les cellules de la granulosa hypersensibles à la FSH, avec par conséquent, une expression d'AMH excessive ; puis (ii) lors de la phase de croissance folliculaire antrale « gonadotrophine-dépendante », la croissance et la différenciation des follicules antraux sont perturbées en raison de l'effet inhibiteur de l'AMH sur l'action de la FSH au niveau des cellules de la granulosa. Ce paradigme pourrait ainsi expliquer la résistance à la FSH des patientes SOPK ayant une AMH élevée, en cours d'un processus de stimulation ovarienne.

Par ailleurs, dans notre étude, la dose totale de FSH était comparable entre les trois phénotypes et ne semblait donc pas *a priori* influencée par les taux d'AMH. Cette donnée semble en contradiction avec l'étude prospective non randomisée de Kamel et al, (68). Ces auteurs ont évalué la capacité de l'AMH à prédire la nécessité d'intensifier les doses d'HMG chez les femmes atteintes de SOPK (n= 976) en cours de FIV±ICSI. Elle a démontré que les patientes SOPK avec des taux élevés d'AMH étaient plus résistantes à la stimulation par HMG et nécessitaient une augmentation des doses au cours d'un cycle de FIV/ICSI. En effet, la durée de stimulation et les doses totales d'HMG étaient plus élevées dans le groupe avec AMH élevée. Cependant, la valeur limite d'AMH différenciant les deux groupes était de 4.6 ng/mL. Or, dans notre étude, la plupart des patientes SOPK avaient des taux d'AMH

supérieures à 4.6 ng/mL, dans la mesure où un taux d'AMH \geq 5 ng/mL (35 pmol/L) était utilisé dans nos critères diagnostiques du SOPK. Dans notre étude, ni la dose initiale de FSH, ni la dose totale de FSH dans le groupe de patientes de phénotype A (qui présentait un taux d'AMH significativement plus élevé), n'étaient statistiquement différentes des deux autres phénotypes.

Nous observons, par ailleurs, un taux de cycles avec « *freeze All* » plus important dans le phénotype A, suggérant que ce groupe pourrait être plus à risque de SHO, étant donnée que la principale indication du « *freeze all* » dans notre centre est l'hyper-réponse ovarienne. Mais, d'une part, ce résultat n'était pas significatif, et d'autre part, il n'y avait pas de différence concernant le nombre de follicules \geq 15mm, les taux d'E₂ au déclenchement ou les taux de SHO sévère. Cependant, les effectifs de SHO sévère (grade 3) étaient probablement trop réduits pour permettre de révéler une différence significative. L'AMH étant un marqueur prédictif du risque de SHO (46), il serait alors plausible que le phénotype A soit plus à risque de SHO compte tenu de ses concentrations en AMH plus élevées que dans les deux autres phénotypes.

Certaines équipes avaient émis l'hypothèse selon laquelle le statut androgénique de la patiente infertile pourrait être un facteur prédictif de réponse ovarienne satisfaisante lors des protocoles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée. Les androgènes agiraient en synergie avec la FSH pour amplifier la prolifération des cellules de la granulosa et réduire la perte cellulaire en inhibant l'apoptose (69). En effet, les androgènes ont un effet promoteur sur la transcription et la traduction des récepteurs à la FSH des cellules de la granulosa, par des effets génomiques et non génomiques (67). Ainsi, l'HA biologique pourrait avoir un impact sur la réponse ovarienne à un protocole d'hyperstimulation contrôlée pour FIV, notamment chez les patientes « mauvaises répondeuses » (avec souvent baisse de la réserve ovarienne) (33). Cependant, les taux d'androgènes étant beaucoup plus élevés chez les

patientes SOPK, cette hypothèse est limitée et difficile à extrapoler dans cette population très particulière et surtout dont la physiologie ovarienne est très différente de celles des patientes « mauvaises répondeuses » ; d'autant plus que de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques entrent en jeu dans le SOPK et peuvent altérer l'interaction ovocyte – cellules de la granulosa, la maturation ovocytaire et le développement embryonnaire (70).

Gaddas et al. (37) a évalué l'impact de l'HA sur la réussite de la FIV±ICSI chez les patientes SOPK. Dans leur étude prospective, toutes les patientes (n= 61) présentaient un SOPK et étaient réparties en deux groupes selon la présence ou non d'une HA biologique. Ils ont ainsi comparé la réponse ovarienne au protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée et les résultats clinico-biologiques des cycles de FIV conventionnelle et d'ICSI entre les deux groupes. Il n'était pas retrouvé de différence significative en termes de durée de stimulation ovarienne ou de quantité de FSH recombinante nécessaire ; mais le taux d'E₂ le jour du déclenchement et le nombre d'ovocytes ponctionnés étaient significativement plus élevés dans le groupe SOPK avec HA comparés au groupe SOPK sans HA (respectivement 3386±1193 vs 2529±1218 pg/mL, p<0.05 et 9.1±2.9 vs 6.7±3.8 ovocytes, p<0.05). Ces données suggèrent un risque plus élevé de SHO chez les patientes avec HA mais les taux d'annulation de cycles et de SHO n'étaient cependant pas renseignés dans cette série. Ces données divergent de nos résultats dans la mesure où la population étudiée n'était pas similaire à la nôtre puisque les auteurs n'avaient pas séparé les patientes SOPK de façon précise selon leur phénotype, mais uniquement selon la présence d'une HA biologique, sans tenir compte de l'HA clinique. Les protocoles de stimulation étaient également différents puisque toutes leurs patientes avaient bénéficié d'un protocole de type « long agoniste ». De plus, la dose de départ de FSH recombinante était variable selon les patientes, mais elle n'a pas été comparée entre les deux groupes.

L'étude de Ramezanali et al. (38) ne faisait pas mention du taux de cycles annulés avant POV, mais uniquement des annulations de cycle avant transfert embryonnaire pour absence d'ovocyte ponctionné, absence d'embryon ou épaisseur endométriale inadéquate. Leurs taux d'annulation étaient comparables entre les phénotypes concernant ces différents motifs d'absence de transfert embryonnaire. Ces mêmes auteurs ne mettaient pas non plus en évidence de différence en termes de durée de stimulation, de doses totales de FSH ou de cycles avec « freeze-all » entre les phénotypes A, C et D. Il n'y avait pas de données sur les situations cliniques de SHO. Cependant, même si leur population SOPK était également répartie selon leur phénotype, elle différait de la nôtre de part l'utilisation de critères diagnostiques de SOPK différents et mais aussi par la forte proportion de patientes avec un phénotype B.

III- Issues clinico-biologiques

A) Dans l'ensemble de la population

Les groupes SOPK et OPK asymptomatiques avaient un nombre significativement plus élevé d'ovocytes ponctionnés et d'ovocytes matures au stade MII, ainsi que d'embryons obtenus, comparé au groupe témoins. Nos données sont en accord avec la littérature (59–62). D'autre part, notre étude a permis d'évaluer la qualité ovocytaire (de manière indirecte) et embryonnaire et n'a pas montré de différence concernant les taux de lyse ovocytaire, de maturité ovocytaire, de fécondation, le nombre de top embryon, le pourcentage de cycle avec congélation (celle-ci ayant lieu uniquement pour les embryons de bonne qualité dans notre centre) et le taux de récupération après congélation. Ces données vont dans le sens d'une qualité ovocytaire et embryonnaire identique entre les patientes SOPK, OPK

asymptomatiques et témoins. Le taux de maturité ovocytaire est toutefois difficile à interpréter dans notre étude car l'évaluation de la maturité ovocytaire diffère selon la technique de FIV utilisée (FIV conventionnelle ou ICSI). Ainsi, les résultats ayant lieu après l'étape d'insémination ou d'injection ovocytaire ne sont présentés qu'à titre indicatif. Nos résultats sont néanmoins similaires à ceux de Esinler et al. (59) et Sahu et al. (62), qui ont comparé uniquement des cycles d'ICSI, tandis qu'ils divergent des études de Swanton et al. (61) et de Zhong et al. (60) qui retrouvent toutes les deux un taux de fécondation plus faible dans le groupe SOPK comparé à celui des témoins, l'expliquant par une probable qualité ovocytaire moindre chez les patientes SOPK. Ces deux dernières études ont également analysé des cycles en FIV conventionnelle et en ICSI mais la proportion de chacune des techniques utilisées dans les groupes n'était pas précisément renseignée. Ainsi, le taux de fécondation plus faible chez les patientes SOPK pouvait s'expliquer par une proportion de FIV conventionnelle plus élevée dans ce groupe, dans la mesure où la FIV conventionnelle est indiquée chez les patientes SOPK résistantes à la stimulation simple.

Historiquement, il était rapporté une mauvaise qualité ovocytaire en FIV des patientes SOPK due à l'HA et aux effets néfastes qu'avaient les androgènes sur la maturation ovocytaire, selon des modèles animaux (71,72). Mais les travaux de Vendola et al. (73) ont permis de mettre un terme à ces fondements, en démontrant le rôle crucial qu'avaient les androgènes au cours des stades précoces de la folliculogénèse, mais également aux stades de follicule pré-ovulatoire (74). Un nombre croissant d'études affirme désormais que les patientes SOPK ont une qualité ovocytaire en FIV ou ICSI qui semble comparable à celle des patientes normo-ovulantes notamment en terme de chances de succès des techniques d'AMP (31,30).

Malgré un nombre d'ovocytes recueillis plus élevé chez les patientes SOPK et OPK asymptomatiques, les taux de grossesse et d'accouchement cumulés sont comparables entre les trois groupes. Cette donnée est concordante avec les études antérieures, que les

résultats soient présentés en taux de grossesse par cycle initié (61,60) ou par transfert d'embryon (62). Dans son étude rétrospective cas-témoin comparant les résultats d'ICSI entre des patientes SOPK, OPK asymptomatiques et témoins normo-ovulantes, Esinler et al. (59) avaient toutefois retrouvé un taux de grossesse clinique par transfert plus important chez les SOPK et OPK asymptomatiques comparé aux témoins (respectivement 66% et 59.6% vs 44.3%, $p < 0.05$). Leurs résultats différents s'expliquent par un nombre d'embryons de bonne qualité transférés significativement plus élevé dans les groupes SOPK et OPK asymptomatiques (respectivement 1.1 ± 0.1 , 1.0 ± 0.2 vs 0.7 ± 0.1 , $p < 0.05$). On note par ailleurs que le nombre moyen d'embryons transférés était élevé dans les groupes SOPK, OPK asymptomatique et témoin (respectivement 3.2 ± 1.1 , 3.2 ± 1.3 et 3.0 ± 1.2 ; $p > 0.05$) ; par conséquent, les taux de grossesse multiples étaient élevés dans les trois groupes (respectivement 48%, 48% et 41%, $p > 0.05$). Dans notre étude, le transfert d'un seul embryon « e-SET » était privilégié dès que possible afin de limiter les taux de grossesse multiple.

B) Selon les phénotypes

Malgré un profil de stimulation qui paraît varier selon les phénotypes, notre étude ne met pas en lumière de différence concernant les résultats clinico-biologiques entre les trois phénotypes. Ainsi, les phénotypes étaient comparables en terme de nombre d'ovocytes ponctionnés, de taux de lyse ovocytaire, de nombre d'ovocytes MII et de taux de maturité.

Etant donné que les ovocytes matures ne sont pas évalués de la même façon en FIV ou en ICSI, une sous-analyse a été effectuée pour comparer le nombre d'ovocytes matures MII dans le sous-groupe des ICSI. Le nombre d'ovocytes MII restait alors comparable entre les phénotypes. Nous avons, en effet, étudié à la fois les FIV classiques ainsi que les ICSI

dans le but d'augmenter la puissance statistique en incluant un plus grand nombre de cycles. Dans la mesure où le principal objectif de l'étude était d'analyser la réponse ovarienne à une stimulation, le mélange des FIV et ICSI n'entravait en rien nos résultats principaux en termes de proportion de cycles annulés, de doses de FSH nécessaire, de durée de stimulation, de nombre d'ovocytes ponctionnés et de taux de lyse ovocytaire. Quant aux résultats portant sur les étapes suivant la ponction ovocytaire, ils ne sont présentés ici qu'à titre indicatif. Il n'y avait toutefois pas de différence significative concernant le taux de fécondation, le nombre d'embryons, la qualité embryonnaire, les taux de grossesse et de naissance vivante. En outre, le SOPK dans la population infertile étant tellement fréquent, nous souhaitions étudier son comportement en terme de réponse ovarienne, quelque soit la technique utilisée ; dès lors que le choix du protocole se fait bien à partir du phénotype et du profil de la patiente, et non selon la technique de fécondation prévue par la suite.

L'étude de Ramezani et al. (38) suggère que la combinaison HA et anovulation chronique, retrouvée dans les phénotypes A et B, était associée à des taux de GC plus bas, en FIV conventionnelle et en ICSI. En effet, une analyse de régression logistique multivariée semblait indiquer que les phénotypes A et B étaient des facteurs prédictifs des taux de GC. Après ajustement sur l'âge et l'IMC, ces deux phénotypes étaient ainsi associés à une diminution significative des taux de GC comparés à ceux d'une population contrôle, composée de patientes dont l'indication de FIV±ICSI était purement masculine (OR= 0.46, IC[0.26-0.8], p=0.007 et OR=0.34, IC[0.18-0.62], p=0.001, respectivement). Toutefois, ces taux de GC étaient comparés à ceux des témoins, mais ils étaient comparables entre les quatre phénotypes. Les phénotypes étaient ainsi comparés entre eux mais également à une population témoin, dans la même analyse statistique, ce qui pouvait néanmoins sous-estimer une éventuelle significativité. Comme dans notre étude, la fécondation avait lieu soit par FIV conventionnelle, soit par ICSI. Mais les indications différaient de notre étude et étaient plus

restreintes puisque les patientes « témoins » présentaient toutes une infertilité masculine modérée (excluant l'oligoasthénospermie) et chez les patientes SOPK, l'indication était soit purement ovulatoire, soit associée à des anomalies spermatiques modérées. Ainsi, les patientes témoins avaient probablement d'emblée des chances de grossesse plus élevées que les patientes SOPK puisque l'indication « masculine modérée » est un facteur de bon pronostic de réussite en FIV ou ICSI.

L'équipe de Gaddas et al. (37) a comparé de façon rétrospective les résultats de 151 cycles de FIV conventionnelle et d'ICSI chez 61 patientes SOPK avec ou sans HA biologique. Elle avait émis l'hypothèse selon laquelle le statut hyperandrogénique des patientes SOPK pouvait avoir un impact négatif sur les résultats de FIV/ICSI. En effet, les troubles de la folliculogénèse caractéristiques des patientes SOPK sont dus à l'environnement folliculaire riche en androgènes d'origine thécale dans lequel a évolué l'ovocyte. La première conséquence de l'HA intra-ovarienne serait le recrutement excessif de follicules, (67,75). Les androgènes seraient également impliqués dans le phénomène de « follicular arrest », entraînant un défaut de sélection du follicule dominant. Ce phénomène s'expliquerait entre autre par l'augmentation intra-ovarienne de l'AMH, du à l'excès folliculaire, conduisant à un effet inhibiteur sur la FSH (67,75,76).

Mais selon Gaddas et al. (37), il semblerait que le statut hyperandrogénique ne compromettrait pas les résultats d'AMP et permettrait, au contraire, d'obtenir un nombre d'ovocytes ponctionnés plus élevés. Il n'était pas retrouvé de différence en terme de qualité ovocytaire et embryonnaire, et de taux de fécondation dans cette même série. Cependant, leur effectif était réduit (34 patientes SOPK avec HA et 27 patientes SOPK sans HA), et le statut hyperandrogénique était défini par une HA uniquement biologique révélée par une testostéronémie totale ≥ 0.7 ng/mL. Cela pose le problème de la prévalence réelle de l'hyperandrogénie dans le SOPK (77). Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de recommandations

claires sur le type d'androgènes à doser (testostérone totale, index de testostérone libre, testostérone biodisponible et/ou libre, Δ 4-androstènedione...), la technique d'analyse à utiliser ainsi que les seuils diagnostiques (78). De plus, les méthodes d'évaluation de l'HA clinique comme le score de Ferriman et Gallwey restent controversées car subjectives (6,7), même si dans l'état actuel des connaissances il n'existe pas d'autres méthodes validées.

Notre étude montre que malgré des taux d'AMH différents selon les phénotypes (avec des taux nettement supérieurs dans le phénotype A), il n'y a pas de différence en terme de résultats de FIV \pm ICSI. Pourtant, de nombreuses études ont montré que l'AMH était un facteur prédictif positif de réussite en AMP, en termes de nombre d'ovocytes ponctionnés (79,80), de nombre d'ovocytes matures et d'embryons (81) et de taux de fécondation (82). Cependant, les populations étudiées étaient le plus souvent des patientes normo-ovulantes, avec exclusion des patientes SOPK ; les taux d'AMH n'étaient donc pas très élevés. A partir d'une cohorte rétrospective de 134 patientes infertiles ayant un taux d'AMH > 5 ng/mL, l'étude de Tal et al. (83) a étudié la relation entre des taux élevés d'AMH et les résultats de FIV. Elle a démontré que les patientes avec une AMH > 10 ng/mL (n= 50) avaient des taux de grossesse clinique par transfert d'embryon plus élevés que les patientes avec un taux d'AMH compris entre 5 et 10 ng/mL (n= 84), s'expliquant par un nombre moyen d'embryons de bonne qualité également plus élevé (respectivement 75% vs 44.1% p=0.04 et 4.3 \pm 3.5 vs 2.1 \pm 1.2 p=0.04). Cependant, la population n'était pas uniquement composée de patientes SOPK, seulement 51.8% des patientes avec une AMH entre 5 et 10 ng/mL présentaient un SOPK (contre plus de 97% dans le groupe avec AMH > 10 ng/mL).

III- Limites de l'étude

Malgré l'analyse d'un grand nombre de cycles, cette étude présente quelques limites. Avant tout, il s'agit, d'une étude rétrospective, non contrôlée. Nos principales limites proviennent également de l'hétérogénéité des protocoles de stimulation ; mais également des techniques de fécondation différentes qui nous empêchent d'analyser et de discuter plus précisément l'issue clinico-biologique de la ponction ovocytaire. Il existe ainsi un probable biais de prescription, notamment dans le choix du type de protocole et de la dose de départ de FSH.

CONCLUSION

Cette étude a montré que les différents phénotypes de SOPK présentait une réponse ovarienne à une stimulation pour FIV±ICSI un peu différente. Ainsi, les patientes avec le phénotype A semblent plus difficiles à stimuler dans la mesure où il présente un taux d'annulation et une durée de stimulation significativement plus importants. Les autres paramètres étudiés (doses initiale et totale de FSH nécessaire, nombre de follicules ≥ 15 mm, E_2 au déclenchement, nombre d'ovocytes ponctionnés et taux de lyse ovocytaire) n'étaient pas statistiquement différents.

Afin de poursuivre l'étude de la qualité ovocytaire entre les différents phénotypes de SOPK, il serait intéressant d'analyser les taux de maturité folliculo-ovocytaire ainsi que les anomalies morphologiques ovocytaires de façon plus précise chez les patientes SOPK, en étudiant uniquement les cycles d'ICSI.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4006–11.
2. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Dec;51(6):779–86.
3. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2745–9.
4. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007 Aug 25;370(9588):685–97.
5. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2014 Apr;29(4):791–801.
6. 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.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41–7.
8. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Nov;37:5–11.
9. Wang R, Mol BWJ. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Hum Reprod.* 2017 Feb;32(2):261–4.
10. 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.
11. 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.* 2014 Jun;20(3):334–52.

12. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):941–5.
13. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4842–8.
14. Głuszak O, Stopińska-Głuszak U, Glinicki P, Kapuścińska R, Snochowska H, Zgliczyński W, et al. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:569862.
15. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss A-C, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3922–7.
16. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008 Mar;23(3):462–77.
17. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):505–22.
18. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016 Nov;22(6):687–708.
19. Sermondade N, Dupont C, Massart P, Cédrin-Durnerin I, Lévy R, Sifer C. [Impact of polycystic ovary syndrome on oocyte and embryo quality]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2013 Jan;41(1):27–30.
20. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet.* 1990 Nov 10;336(8724):1141–4.
21. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril.* 2001 Nov;76(5):962–8.
22. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* 2001 Dec;16(12):2606–9.
23. Willis DS, Mason HD, Watson H, Franks S. Developmentally regulated responses of human granulosa cells to insulin-like growth factors (IGFs): IGF-I and IGF-II action mediated via the type-I IGF receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;83(4):1256–9.

24. Teissier MP, Chable H, Paulhac S, Aubard Y. Comparison of follicle steroidogenesis from normal and polycystic ovaries in women undergoing IVF: relationship between steroid concentrations, follicle size, oocyte quality and fecundability. *Hum Reprod.* 2000 Dec;15(12):2471–7.
25. Artini PG, Ruggiero M, Parisen Toldin MR, Monteleone P, Monti M, Cela V, et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Hum Fertil (Camb).* 2009 Mar;12(1):40–4.
26. Niu Z, Ye Y, Xia L, Feng Y, Zhang A. Follicular fluid cytokine composition and oocyte quality of polycystic ovary syndrome patients with metabolic syndrome undergoing in vitro fertilization. *Cytokine.* 2017 Mar;91:180–6.
27. Liu Q, Li Y, Feng Y, Liu C, Ma J, Li Y, et al. Single-cell analysis of differences in transcriptomic profiles of oocytes and cumulus cells at GV, MI, MII stages from PCOS patients. *Sci Rep.* 2016 Dec 22;6:39638.
28. Palomba S, Daolio J, La Sala GB. Oocyte Competence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2017 Mar;28(3):186–98.
29. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG, Laven JSE, Macklon NS, Fauser BCJM. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006 Feb;12(1):13–21.
30. Sigala J, Sifer C, Dewailly D, Robin G, Bruyneel A, Ramdane N, et al. Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study. *Fertil Steril.* 2015 Jan;103(1):112–8.
31. Kdous M, Chaker A, Zhioua A, Zhioua F. [Oocyte and embryo quality and outcome of ICSI cycles in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) versus normo-ovulatory]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2009 Apr;38(2):133–43.
32. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2003 Jul;18(7):1422–7.
33. Qin Y, Zhao Z, Sun M, Geng L, Che L, Chen Z-J. Association of basal serum testosterone levels with ovarian response and in vitro fertilization outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jan 20;9:9.
34. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1993 Feb;8(2):233–7.
35. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000 May;73(5):883–96.

36. Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington CC, Stern JE. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1399–404.
37. Gaddas M, Chaouache N, Ajina M, Tabka Z, Zaouali Ajina M. [Does hyperandrogenic statute in the polycystic ovary syndrome constitute an obstacle to the success of in vitro fertilization?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Nov;45(9):1091–8.
38. Ramezanali F, Ashrafi M, Hemat M, Arabipoor A, Jalali S, Moini A. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online*. 2016 May;32(5):503–12.
39. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1616–24.
40. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*. 2011 Jun;26(6):1270–83.
41. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):44–6.
42. Barbez-Pierard J. Le transfert électif d'un embryon unique: revue de la littérature et expérience à l'Hôpital Jeanne de Flandre. Thèse d'exercice de docteur en médecine. Université Lille 2; 2011.
43. Veleva Z, Orava M, Nuojua-Huttunen S, Tapanainen JS, Martikainen H. Factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer. *Hum Reprod*. 2013 Sep;28(9):2425–31.
44. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2000 Jun;73(6):1155–8.
45. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1321–7.e1–4.
46. Lamazou F, Legouez A, Letouzey V, Grynberg M, Deffieux X, Trichot C, et al. [Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, risk factors, prevention, diagnosis and treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011 Nov;40(7):593–611.
47. Conover WJ, Iman RL. Analysis of covariance using the rank transformation. *Biometrics*. 1982 Sep;38(3):715–24.
48. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3332–40.

49. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum Reprod.* 2002 Sep;17(9):2219–27.
50. Lefebvre P, Raingeard I, Renard E, Bringer J. [Long-term risks of polycystic ovaries syndrome]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004 Mar;32(3):193–8.
51. 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.
52. 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.
53. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4842–8.
54. Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population. *Gynecol Endocrinol.* 2007 Oct;23(10):604–9.
55. Głuszak O, Stopińska-Głuszak U, Glinicki P, Kapuścińska R, Snochowska H, Zgliczyński W, et al. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:569862.
56. Alebić MŠ, Stojanović N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2015 Aug;30(8):1927–33.
57. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H. Serum anti-Müllerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):157–61.
58. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 29;4:CD001750.
59. 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.
60. 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;2012:492803.
61. 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.

-
62. Sahu B, Ozturk O, Ranierra 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.
63. 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.
64. 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.
65. Marci R, Senn A, Dessole S, Chanson A, Loumaye E, De Grandi P, et al. A low-dose stimulation protocol using highly purified follicle-stimulating hormone can lead to high pregnancy rates in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries who are at risk of a high ovarian response to gonadotropins. *Fertil Steril*. 2001 Jun;75(6):1131–5.
66. Pellatt L, Rice S, Dilaver N, Heshri A, Galea R, Brincat M, et al. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertil Steril*. 2011 Nov;96(5):1246–51.e1.
67. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):709–24.
68. Kamel A, Ramadan W, Hussein AM, Dahab S, Elsherbini MM, Lasheen YS, et al. Can AMH levels predict the need for increased medication during IVF/ICSI in PCOS women? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jan 12;1–10.
69. Hugues J-N, Theron-Gerard L, Coussieu C, Pasquier M, Dewailly D, Cedrin-Durnerin I. Assessment of theca cell function prior to controlled ovarian stimulation: the predictive value of serum basal/stimulated steroid levels. *Hum Reprod*. 2010 Jan 1;25(1):228–34.
70. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011 Feb;17(1):17–33.
71. Smith DM, Tenney DY. Effects of steroids on mouse oocyte maturation in vitro. *J Reprod Fertil*. 1980 Nov;60(2):331–8.
72. Anderiesz C, Trounson AO. The effect of testosterone on the maturation and developmental capacity of murine oocytes in vitro. *Hum Reprod*. 1995 Sep;10(9):2377–81.
73. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*. 1998 Jun 15;101(12):2622–9.
74. Hu Y-C, Wang P-H, Yeh S, Wang R-S, Xie C, Xu Q, et al. Subfertility and defective folliculogenesis in female mice lacking androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 3;101(31):11209–14.

-
75. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. 2004 Mar 1;10(2):107–17.
76. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Dec 21;13:137.
77. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Aug;30(8):671–9.
78. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Dec;67(6):811–5.
79. Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2008 Jun;89(6):1670–6.
80. Wu C-H, Chen Y-C, Wu H-H, Yang J-G, Chang Y-J, Tsai H-D. Serum anti-Müllerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients. *J Assist Reprod Genet*. 2009 Jul;26(7):383–9.
81. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril*. 2004 Nov;82(5):1323–9.
82. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2007 May;14(5):602–10.
83. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, Malter HE, Grazi RV, Leader B. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jul;211(1):59.e1–8.

AUTEUR : Nom : GRYSOLE

Prénom : Camille

Date de Soutenance : 09 Mai 2017

Titre de la Thèse : Le phénotype du syndrome des ovaires polykystiques influence-t-il la réponse ovarienne à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV ?

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Médecine de la Reproduction*

DES + spécialité : *Gynécologie Médicale*

Mots-clés : SOPK, phénotype, FIV, ICSI, réponse ovarienne à la stimulation

RÉSUMÉ :

Contexte : Les phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ne présentent pas les mêmes profils endocrinien et métabolique. Mais peu d'études ont évalué l'impact du phénotype du SOPK dans une prise en charge en fécondation *in vitro* (FIV). Le but de cette étude était de comparer le profil de réponse ovarienne à un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée pour FIV entre les différents phénotypes de SOPK.

Méthode : Etude rétrospective analysant 808 cycles de FIV±ICSI, de janvier 2009 à mars 2016, chez des patientes présentant un SOPK, des ovaires polykystiques (OPK) asymptomatiques, ou des patientes normo-ovulantes non OPK (témoins). La population SOPK fut ensuite répartie en 4 phénotypes, définis par les critères de Rotterdam modifiés, selon la présence d'oligoanovulation (OA), hyperandrogénie (HA) et ovaires polykystiques (PCOM) (à l'échographie et/ou taux d'AMH élevé). Le phénotype B (OA+HA sans PCOM) a été exclu de part son effectif restreint (n=1). La réponse au protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée était comparée entre les 3 groupes, puis entre les phénotypes de SOPK.

Résultats : Le taux d'annulation, la durée de stimulation ovarienne, le nombre de cycle avec « *freeze all* » et avec syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère étaient significativement plus élevés dans le groupe SOPK par rapport aux groupes OPK asymptomatique et témoin. Les doses initiales et totales de FSH nécessaires étaient significativement plus basses chez les patientes SOPK et OPK asymptomatiques que chez les témoins. Les patientes SOPK et OPK asymptomatiques avaient obtenu un nombre de follicules dominants, d'ovocytes et d'embryons significativement plus important par rapport au groupe témoin. Le phénotype complet A (OA+HA+PCOM) présentait des taux de LH et d'AMH significativement plus élevés que les phénotypes C (HA+PCOM) et D (OA+PCOM). Le nombre de cycles annulés était significativement plus élevé dans le phénotype A comparé aux phénotypes C et D (respectivement 22.7% vs 13.4% et 12.0%, p=0.038). Les patientes du phénotype A avaient recours à une stimulation ovarienne significativement plus longue que celles du phénotype D. Il n'y avait pas de différence statistique entre les phénotypes concernant les issues clinico-biologiques.

Conclusion : Les cycles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée des patientes SOPK avec phénotype A présentent des caractéristiques différentes: un taux d'annulation et une durée moyenne de stimulation plus importants.

Composition du Jury :

Président : Pr DEWAILLY Didier

Assesseurs : Pr CATTEAU-JONARD Sophie

Dr LEROY-MARTIN Brigitte

Dr DECANTER Christine

Directeur : Dr ROBIN Geoffroy