

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE**

**Soutenu publiquement le 13/06/2019
Par M. CARON ARTHUR PHILÉAS**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Titre

Impact du FORT (follicular output rate) sur les résultats des FIV/ICSI chez les patientes présentant un taux d'AMH bas.

Membres du jury :

Président :

- Brousseau Thierry, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Centre de Biologie Pathologie Pierre-Marie Degand, CHU Lille.

Assesseurs :

- Catteau-Jonard Sophie, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille.
- Leroy-Martin Brigitte, Maître de Conférences Universitaire - Praticien Hospitalier, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille.
- Mitchell Valérie, Maître de Conférences Universitaire - Praticien Hospitalier, Hôpital Calmette, CHU Lille.

Directeur de thèse :

- Barbotin Anne-Laure, Praticien Hospitalier Contractuel, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ☎ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Thierry BROUSSEAU,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,

Chef de Pôle de Biologie Pathologie Génétique,

Chef de service du laboratoire de Biochimie Automatisée, Protéines,

Centre de Biologie Pathologie Pierre-Marie Degand, CHU de Lille.

Vous me faites l'honneur de présider mon jury.

Je vous remercie pour votre bienveillance, votre disponibilité ainsi que votre écoute pour m'accueillir au CHU de Lille.

Soyez assuré de mon respect le plus sincère.

À mes juges,

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,

Chef de service de Gynécologie Médicale et Endocrinienne et Médecine de la
Reproduction,

Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury.

Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité.

Veillez accepter l'expression de ma gratitude et mon profond respect.

À mes juges,

Madame le Docteur Brigitte LEROY-MARTIN,

Maître de Conférences Universitaire - Praticien Hospitalier,
Chef de service du laboratoire de Biologie de la Reproduction,
Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille.

Je vous remercie sincèrement de faire partie de ce jury.

Merci de m'avoir pleinement intégré dans votre service. Je vous remercie également pour votre bienveillance à mon égard, de votre disponibilité ainsi que vos conseils quant à ma formation et mon avenir professionnel.

Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

À mes juges,

Madame le Docteur Valérie MITCHELL,

Maître de Conférences Universitaire - Praticien Hospitalier,
Chef de service du laboratoire de Spermiologie,
Responsable de l'Institut de Biologie de la Reproduction,
Hôpital Calmette, CHU de Lille.

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci pour votre accueil au CHU de Lille ainsi que votre intérêt quant à ma formation.

Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

Madame le Docteur Anne-Laure BARBOTIN,

Praticien Hospitalier Contractuel,
Laboratoire de Biologie de la Reproduction,
Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille.

Un grand merci pour cette thèse. Merci pour ta disponibilité, ton encadrement et tes conseils tout au long de ce travail.

Sois assurée de ma gratitude et de mon respect les plus sincères.

Et aussi ...

Je remercie les sudistes, les vrais, avec lesquels j'ai passé le stage le plus drôle de mon internat. J'essaye de me rappeler toutes les blagues et conneries qu'on a pu faire avec «la pharmaco army » en seulement 6 mois : la fabrication du Pastimone, les oreos au dentifrice, les vidéos, avec plus ou moins de succès, les fausses lettres, la carboglace, les courses en cage, les parties de pétanque, l'interaction choucroute, l'appel au diocèse, Jean Claude, la SCEP, les urines de 24h, le mystère de la culotte retrouvée en garde, la formation en druidisme ... et pour finir un pot de départ hors normes.

Je tiens également à remercier les nordistes, les années géniales passées à Amiens avec les vrais du grand ch'Nord mais aussi avec les expatriés qui comme moi ont pleuré deux fois, en arrivant et en repartant.

À mes amis, des plus beaufs aux plus classes, les petits, les grands, les passionnés, les bg, les plus drôles, mes partenaires de conneries et de sorties, vous êtes les meilleurs.

À mes sponsors qui ont cru en moi et qui m'ont toujours soutenu, le Memoptic® ça marche.

À toute ma famille dont je suis fier, on ne choisit pas sa famille mais j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

Aux équipes d'Amiens et de Lille qui m'ont fait découvrir ce monde merveilleux de la biologie de la reproduction et qui m'ont permis d'apprendre et de progresser en tant que biologiste.

Aux gamètes et embryons que j'ai manipulé et qui sont aujourd'hui devenus des enfants malgré tout.

Je voudrais tout particulièrement remercier les Journées de la Biologie Praticienne qui m'ont permis de faire de très belles rencontres.

Enfin, je tiens à remercier mes externes que j'ai pu torturer pendant mon internat mais qui ont toujours été récompensés de leurs efforts.

Table des matières

Table des matières	19
Liste des abréviations	21
Résumé	23
I. Introduction	25
1. <i>Généralités sur la fécondation in vitro</i>	25
2. <i>Cycle menstruel</i>	27
3. <i>Folliculogenèse</i>	28
4. <i>Ovogenèse</i>	30
5. <i>Réserve ovarienne</i>	32
6. <i>Compte folliculaire antral</i>	34
7. <i>Hormone antimüllérienne</i>	34
8. <i>Stimulation ovarienne</i>	35
9. <i>Follicular output rate</i>	37
II. Objectifs de l'étude	39
III. Matériels et méthodes	41
1. <i>Type d'étude</i>	41
2. <i>Bilan d'exploration de la fertilité</i>	41
3. <i>Dosages hormonaux</i>	42
4. <i>Compte folliculaire antral</i>	42
5. <i>Protocoles de stimulation ovarienne</i>	42
6. <i>Déroulement de la tentative</i>	43
7. <i>Recueil des données</i>	44
8. <i>Calcul du FORT</i>	45
9. <i>Analyse statistique</i>	46
IV. Résultats	47
V. Discussion	57
VI. Conclusion	65
VII. Bibliographie	67

Liste des abréviations

AMH	Hormone antimüllérienne
AMP	Assistance médicale à la procréation
CCO	Complexe cumulo-ovocytaire
CFA	Compte des follicules antraux
CHU	Centre hospitalier universitaire
CLIA	Chemiluminescent immunoassay
CO₂	Dioxyde de carbone
E₂	Œstradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FORT	Follicular output rate
FPO	Follicules pré-ovulatoires
FSH	Follicle stimulating hormone
GEE	Équation d'estimation généralisée
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GVB	Germinal vesicle breakdown
hCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
HMG	Human menopausal gonadotrophin
ICSI	Intra cytoplasmic sperm injection
IMC	Indice de masse corporelle
IMSI	Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection
IU	Insémination intra-utérine
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
LH	Luteinizing hormone
MI	Ovocyte en métaphase 1
MII	Ovocyte en métaphase 2
NGF(s)	Non-growing follicles
POSEIDON	Patient-oriented strategies encompassing individualized oocyte number
PN	Pronucléi
rFSH	FSH recombinante
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
UI	Unité internationale
VG	Vésicule germinative

Résumé

Introduction : Il a été démontré récemment que le follicular output rate (FORT) (défini par le rapport entre le nombre de follicules pré-ovulatoires et le compte folliculaire antral) était associé à de meilleures chances de succès en assistance médicale à la procréation (AMP) chez des femmes présentant des cycles réguliers ou une infertilité idiopathique. La prise en charge des patientes avec une réserve ovarienne diminuée reste encore un challenge en AMP car la stimulation ovarienne contrôlée est moindre dans ce cas (dont la résultante sera un nombre plus faible d'ovocytes matures exploitables). Nous avons cherché à déterminer si le FORT pouvait aussi être prédictif des chances de grossesse chez ces patientes.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective qui concerne 252 cycles de FIV/ICSI réalisés au CHU de Lille entre janvier 2016 et septembre 2018 chez les femmes présentant une baisse de réserve ovarienne définie par un dosage d'hormone antimüllérienne ≤ 8 pmol/L. Nous avons séparé les 252 cycles en 3 groupes distincts en fonction de la valeur du FORT : si la valeur était en dessous du 33^{ème} percentile (≤ 50 %, FORT bas, $n = 98$), entre le 33^{ème} et le 66^{ème} percentile (51 - 78 %, FORT intermédiaire, $n = 71$), ou au-delà du 67^{ème} percentile (≥ 79 %, FORT haut, $n = 83$).

Résultats : Nous avons mis en évidence qu'une augmentation du FORT s'accompagnait d'une augmentation du taux de grossesse clinique (9,2 %, 16,9 % et 21,7 % dans le groupe FORT bas, intermédiaire et haut respectivement, $p = 0,0494$). L'analyse multivariée a montré que le nombre de follicules pré-ovulatoires est en revanche le seul paramètre prédictif de la survenue d'une grossesse ($p = 0,04$). Par ailleurs, chez les femmes ayant obtenu au moins 5 follicules pré-ovulatoires, le taux de grossesse clinique semblait meilleur (mais sans atteindre la significativité statistique) lorsque le FORT était plus élevé (9,3 % dans le groupe FORT bas, versus 24,6 % dans le groupe FORT haut, $p = 0,11$).

Conclusion : Chez les femmes ayant une baisse de réserve ovarienne, le nombre de follicules pré-ovulatoires est le paramètre essentiel à prendre en compte dans le choix de poursuivre le cycle ou d'annuler la tentative. Néanmoins, le FORT (en complément du nombre de follicules pré-ovulatoires) semble aussi être un paramètre pertinent afin d'évaluer les chances de grossesse par cycle.

I. Introduction

1. Généralités sur la fécondation *in vitro*

La fécondation *in vitro* (FIV) est une technique d'assistance médicale à la procréation (AMP) qui consiste à réaliser une fécondation entre un ovocyte mature et un spermatozoïde en dehors du corps de la patiente. Afin de procéder à la mise en fécondation proprement dite au laboratoire, les patientes infertiles bénéficient d'une stimulation ovarienne contrôlée par administration de gonadotrophines exogènes suivie d'une ponction ovocytaire. L'objectif de cette stimulation ovarienne est de permettre la croissance de plusieurs follicules afin d'obtenir un nombre optimal d'ovocytes matures utilisables. En effet, il a été démontré que le nombre d'ovocytes matures obtenus à la suite d'une ponction ovocytaire est directement lié au taux de naissance vivante ^{1,2}. Obtenir un nombre suffisant d'ovocytes matures exploitables est ainsi un garant du succès de la procédure de FIV ^{3,4}.

Ces dernières années, il a été observé une augmentation de l'âge des femmes ayant recours à l'assistance médicale à la procréation ^{5,6}. Ce vieillissement de la population s'accompagne d'une augmentation notable de la prévalence des baisses de réserve ovarienne en AMP, passant de 19 à 26 % entre 2004 et 2011 ⁷. Par ailleurs, la baisse de réserve ovarienne est reconnue comme étant un facteur de risque de mauvaise réponse à la stimulation ovarienne contrôlée. Entre 9 à 26 % des femmes prises en charge en AMP sont considérées comme des mauvaises répondeuses à la stimulation ⁸.

Pour maximiser les chances de récupérer un ou plusieurs ovocytes matures et utilisables, plusieurs protocoles de stimulation existent et ont été comparés. Cependant, il n'existe aujourd'hui aucun consensus attestant de la supériorité d'une stratégie thérapeutique particulière dans le cadre de la baisse de réserve ovarienne ⁹.

La prise en charge des patientes présentant une baisse de réserve ovarienne et des mauvaises répondeuses à la stimulation relève d'un véritable challenge en AMP.

Trouver des marqueurs de bonne réponse à la stimulation ovarienne représente une préoccupation centrale des centres de FIV. Cela permettrait d'optimiser la prise en charge de ces patientes de mauvais pronostic et d'augmenter leurs chances de succès en FIV, mais aussi de réduire les conséquences économiques et psychologiques liées à des arrêts de stimulation pour mauvaise réponse ou à des échecs répétés de tentatives de FIV.

2. Cycle menstruel

Le cycle menstruel apparaît dès la puberté chez les femmes vers l'âge de 13 ans en moyenne ¹⁰. Le but de ce cycle, caractérisé par des menstruations tous les 26 à 32 jours, est de permettre à la fois le recrutement d'un follicule dominant qui va ovuler dans une des deux trompes, mais aussi de préparer l'endomètre à l'implantation d'un embryon pour une éventuelle grossesse.

Le cycle menstruel est constitué de deux phases. La première moitié du cycle menstruel s'appelle la phase folliculaire et commence au premier jour des menstruations. Les taux d'œstradiol sont bas au début de la phase folliculaire et augmentent au cours de cette phase pour ensuite retrouver leur taux basal en phase péri-ovulatoire au moment du pic de follicle stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH). La fonction du pic de LH est triple : l'ovulation, la reprise de la méiose ovocytaire, l'arrêt de la division des cellules de la granulosa et la formation du corps jaune. La phase lutéale dure habituellement 14 jours et constitue la seconde partie du cycle menstruel, la FSH et la LH retrouvent leurs concentrations de base tandis que l'œstradiol s'élève à nouveau de manière concomitante à l'élévation de la progestérone. En l'absence de fécondation de l'ovocyte expulsé au moment du pic de LH, le corps jaune s'atrophie et ne produit plus de progestérone, l'endomètre s'évacue alors avec les menstruations ¹¹.

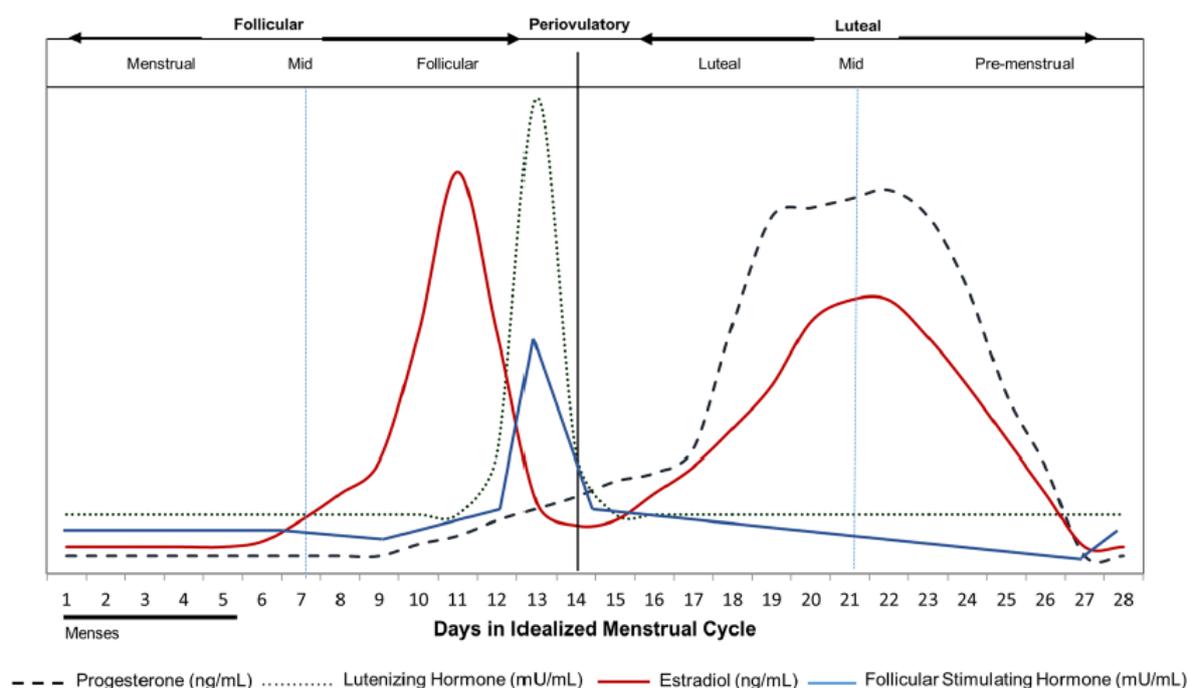


Figure 1 : Évolution des hormones sexuelles féminines au cours du cycle menstruel, d'après Draper et al., 2018 ¹¹.

3. Folliculogénèse

La folliculogénèse est un phénomène long et continu qui va commencer dès la constitution de la réserve ovarienne en follicules durant la vie intra-utérine et finir au moment de la ménopause. La folliculogénèse comprend deux phases. La première appelée phase de croissance basale correspond au recrutement initial des follicules. En effet, il existe au cours de cette première phase des follicules primordiaux qui vont entrer en croissance en passant par différents stades (follicules primaires, secondaire puis antraux de petites tailles) et ceci indépendamment de la présence des gonadotrophines ¹². Le nombre de follicules s'engageant quotidiennement dans cette phase est proportionnel avec la réserve ovarienne et va donc diminuer avec l'âge ¹³.

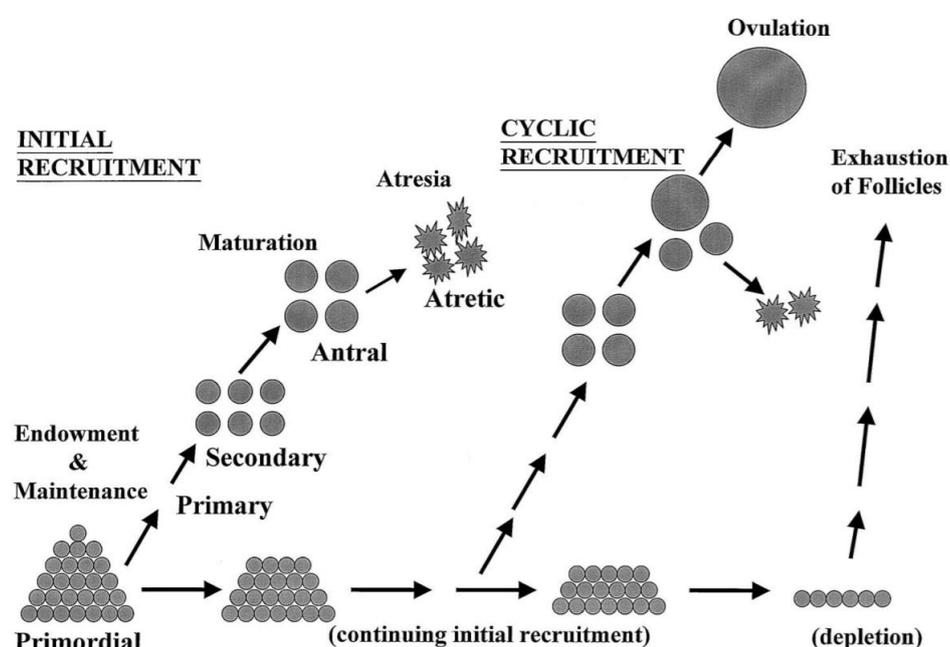


Figure 2 : Représentation schématique de la folliculogénèse du stade primordial au stade pré-ovulatoire, d'après McGee et Hsueh, 2000 ¹³. L'immense majorité des follicules passant du stade primordial au stade primaire, secondaire et antral vont s'atrophier. Une petite partie va être recrutée lors d'un cycle menstruel et seul un follicule va devenir dominant et ovuler lors du pic de LH.

À partir de la puberté, le cycle menstruel se met en place et les follicules ayant atteint le stade antral (2 mm) deviennent sensibles à la stimulation cyclique en gonadotrophines. En réponse à cette stimulation, les cellules composant la thèque interne du follicule se différencient et la cavité interne des follicules antraux s'agrandit en se remplissant progressivement de liquide folliculaire. Ces follicules antraux deviennent visibles par échographie dès le deuxième jour du cycle menstruel. À chaque cycle menstruel, une cohorte de follicules antraux va entrer en croissance

cyclique et un follicule va atteindre son dernier stade de maturation, c'est le follicule pré-ovulatoire. Un phénomène appelé fenêtre de FSH permet de sélectionner un seul follicule par cycle ¹⁴. En effet la chute du taux de FSH en fin de phase folliculaire (secondaire à l'augmentation de la concentration d'œstradiol exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire) va fermer cette fenêtre de FSH et seul le follicule dominant, possédant le seuil de réponse le plus bas à la FSH, continuera sa croissance et atteindra le stade pré-ovulatoire pendant que les autres follicules s'atrophieront ^{13,14}.

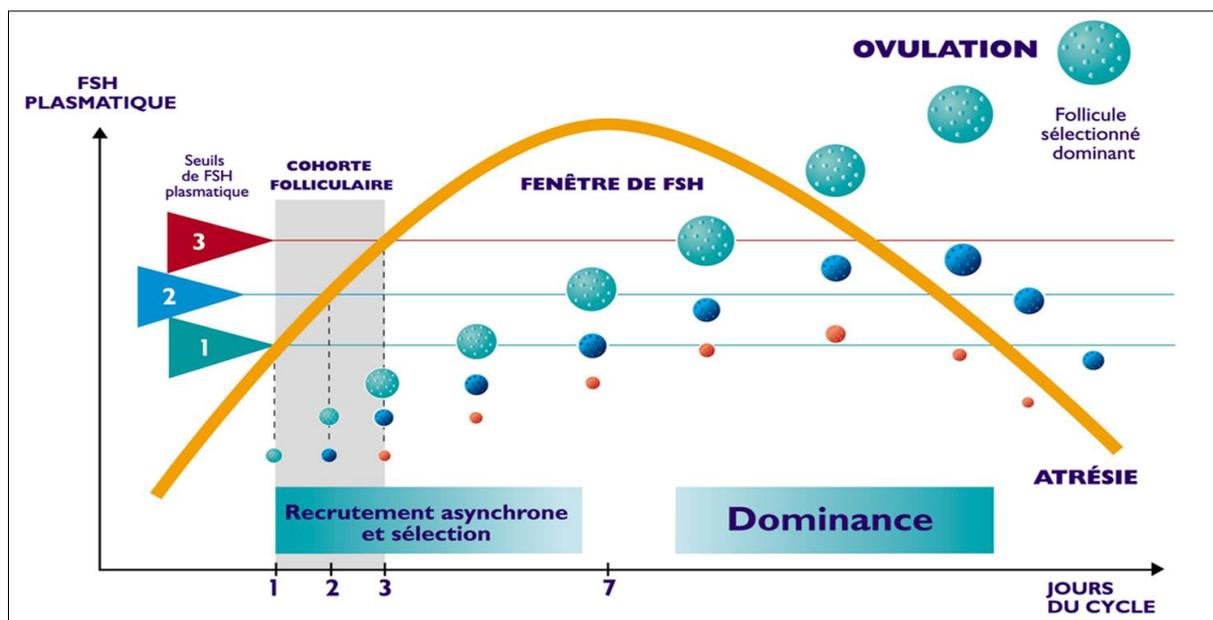


Figure 3 : Recrutement de la cohorte de follicules et dominance du follicule sélectionné en fonction du seuil de réponse à la FSH, d'après Jean-Noël Hugues et I. Cédrin-Durnerin, 2005 ¹⁴. La concentration de FSH plasmatique va augmenter en début de phase folliculaire (c'est l'ouverture de la fenêtre de FSH) pour ensuite diminuer en fin de phase folliculaire. En fermant la fenêtre de FSH les follicules n'ayant pas atteint leur seuil de réponse à la FSH vont s'atrophier. Le follicule possédant le seuil de réponse le plus bas à la FSH est alors sélectionné.

4. Ovogenèse

L'ovogenèse est un phénomène discontinu dont le but est d'obtenir un gamète féminin capable d'être fécondé. L'ovocyte II (appelé MII) ou ovocyte bloqué en métaphase de deuxième division méiotique est la cellule la plus rare de l'organisme avec approximativement 450 cycles qui expulseront un ovocyte II au cours de la vie génitale ¹⁵.

3 phases caractérisent l'ovogenèse ¹⁶ :

- La multiplication avec la division des ovogonies par mitoses de la 5^{ème} semaine de vie jusqu'au 4 - 7^{ème} mois de vie fœtale. Vient ensuite l'entrée en méiose dont le but est la réduction du matériel génétique, les ovocytes I constitués sont alors bloqués parfois pour de nombreuses années en fin de prophase de première division méiotique et organisés en follicules primordiaux.
- Après la naissance la croissance ovocytaire débute. Elle est très longue et se termine dans les follicules antraux. Les ovocytes I passent d'une taille allant de 35 à 40 µm de diamètre pour atteindre leur taille définitive de 120 µm de diamètre, la vésicule germinative est alors visible.

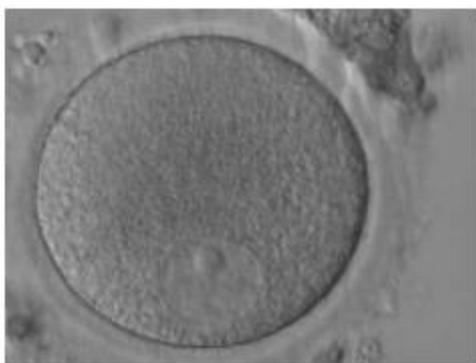


Figure 4 : Ovocyte I au stade de vésicule germinative. Présence d'un noyau excentré et d'un nucléole unique (grossissement x 400), d'après M. Cristina Magli et al., 2012, Atlas of Human Embryology: from Oocytes to Preimplantation Embryos.

- Dernière étape, la maturation ovocytaire déclenchée par le pic de LH avec une reprise de la méiose (achèvement de la méiose réductionnelle et début de la méiose équationnelle) qui va se réaliser dans le follicule pré-ovulatoire. La vésicule germinale va se rompre (germinal vesicle breakdown (GVB)) et les ovocytes vont passer en métaphase de 1^{ère} division méiotique (MI) puis expulser un premier globule polaire pour se bloquer à nouveau en métaphase II (MII) ¹⁷.

La méiose ne se terminera qu'au moment de la fécondation par un spermatozoïde ou plus rarement lors d'une auto-activation par parthénogenèse, un deuxième globule polaire est alors expulsé ¹⁸.

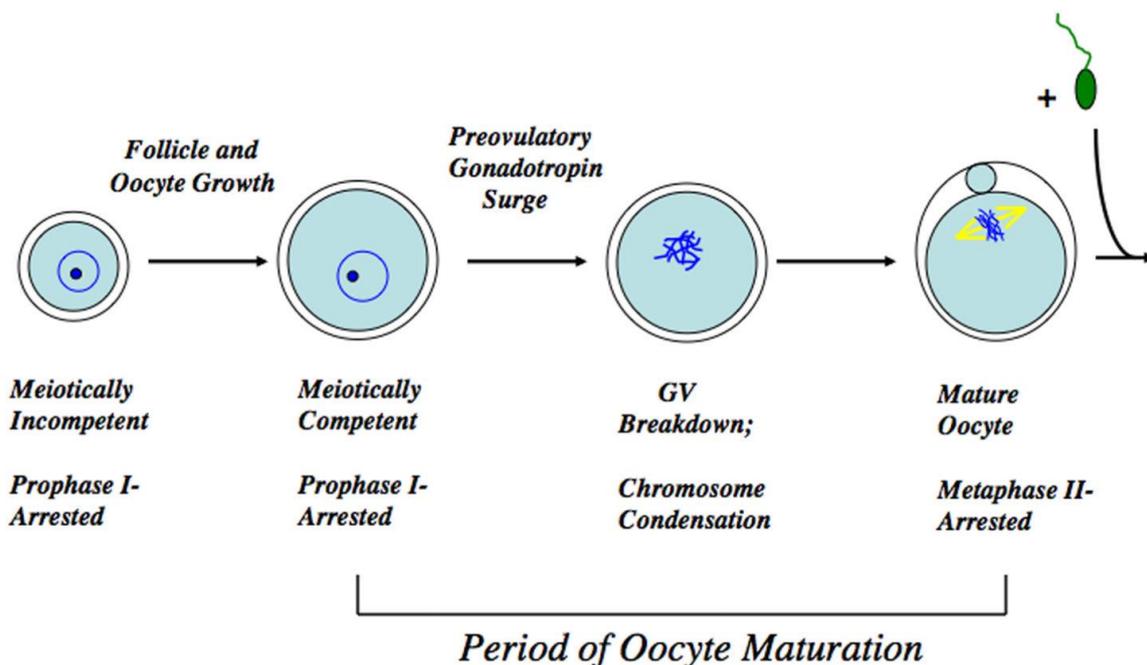


Figure 5 : Croissance et maturation ovocytaire, d'après Downs, 2010 ¹⁸.

L'ovocyte (en bleu) va d'abord croître tout en restant bloqué en prophase I. Suite au pic de LH, la maturation va commencer pour finalement se bloquer à nouveau en métaphase II. La méiose reprendra avec la fécondation par un spermatozoïde (en vert).

5. Réserve ovarienne

À partir de 5 mois de vie intra-utérine, les ovaires d'une femme contiennent plusieurs millions de follicules primordiaux, intermédiaires et primaires. Ces follicules représentent la réserve ovarienne qui va décroître inéluctablement jusqu'à la ménopause où il restera approximativement 1000 follicules vers l'âge de 50 - 51 ans^{15,19}.

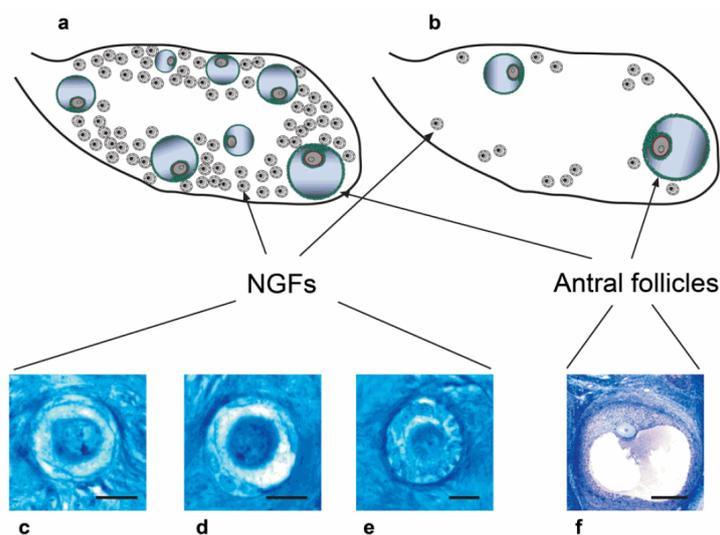


Figure 6 : Distribution et identification des follicules dans l'ovaire humain, d'après Hansen et al., 2008¹⁹. **(a)** Ovaire d'une femme jeune, **(b)** ovaire d'une femme d'âge reproductif avancé. **NGFs** : non-growing follicles = réserve ovarienne constituée de **(c)** follicules primordiaux, **(d)** follicules intermédiaires et de **(e)** follicules primaires. On retrouve aussi des **(f)** follicules antraux.

Au cours de sa vie reproductive, une femme aura en moyenne seulement 450 cycles ovulatoires. Cette diminution progressive du nombre de follicules est donc due à une mort cellulaire des follicules par apoptose. Wallace et Kelsey ont réalisé un modèle mathématique pour estimer le nombre de follicules présents dans les ovaires à un âge donné. Ce modèle suggère que 81 % de la variabilité dans le nombre de follicules primordiaux est due à l'âge seul¹⁵.

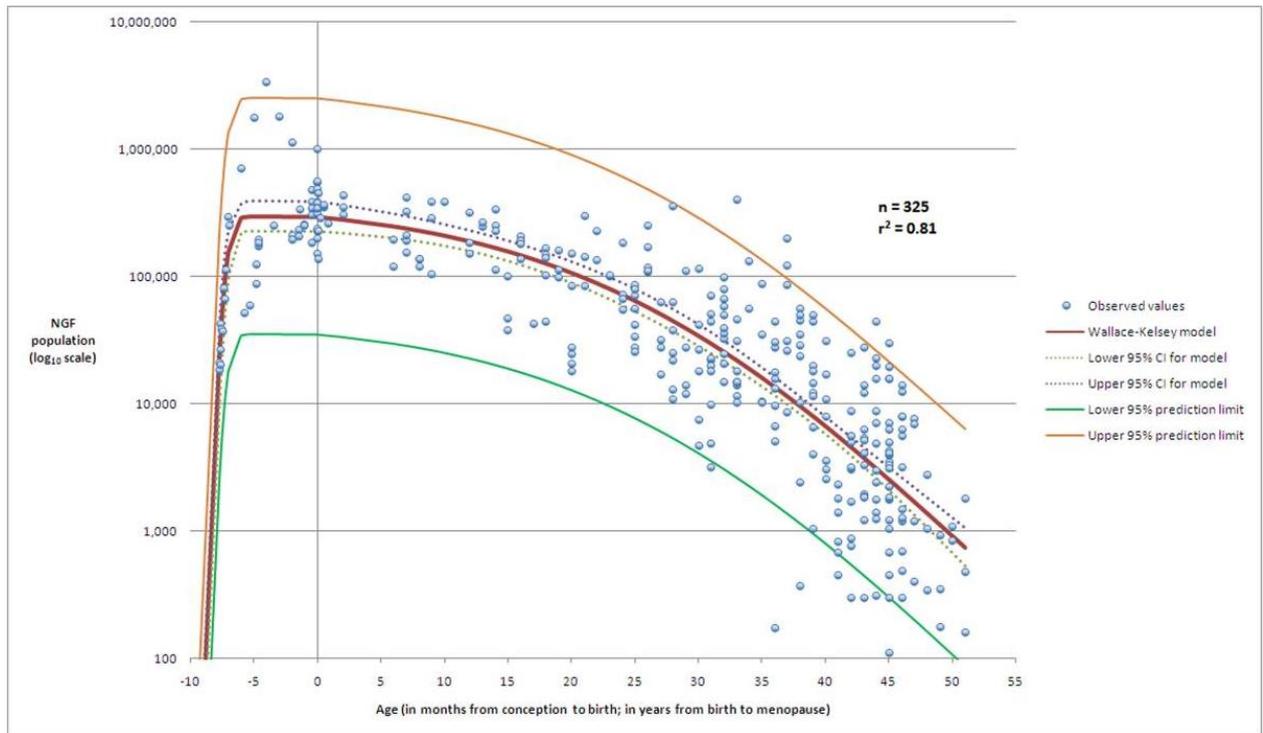


Figure 7 : Évolution du nombre de NGF (réserve ovarienne en follicules) en fonction de l'âge, en mois de la conception à la naissance et en années jusqu'à la ménopause, d'après Wallace and Kelsey, 2010¹⁵.

Le concept de réserve ovarienne décrit le potentiel reproductif d'une femme en fonction du nombre et de la qualité de ses ovocytes restants²⁰. Une réserve ovarienne diminuée indique, chez une femme en âge de procréer avec des cycles réguliers, que sa réponse à la stimulation ou sa fécondité est diminuée par rapport aux femmes du même âge. C'est à distinguer de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) qui est définie par une aménorrhée primaire ou secondaire évoluant depuis au moins six mois, avant l'âge de 40 ans, associée à des taux de gonadotrophines plasmatiques élevées^{21,22}. Plusieurs tests sont utilisés pour évaluer la réserve ovarienne : le dosage de l'inhibine B, de la FSH et de l'œstradiol, le compte folliculaire antral (CFA) mesuré par échographie au début d'un cycle menstruel (début de phase folliculaire) et le dosage de l'AMH sérique^{20,22,23}. Cependant, plusieurs études ont démontré la supériorité de l'AMH comme marqueur de la réserve ovarienne par rapport aux autres marqueurs décrits dans la littérature^{22,24,25}.

L'évaluation de la réserve ovarienne à l'aide de ces dosages permet de fournir des informations à visée pronostique chez les femmes qui vont bénéficier d'une stimulation ovarienne contrôlée à l'aide d'injections de gonadotrophines en vue d'une FIV²³. Cependant, avoir une baisse de réserve ovarienne n'implique pas forcément une incapacité de concevoir naturellement²⁶.

6. Compte folliculaire antral

Le compte folliculaire antral (CFA) correspond à la somme, dans les deux ovaires, des follicules de 3 à 10 mm de diamètre mesurés par échographie intravaginale au début du cycle menstruel. Ce compte a une bonne reproductibilité inter-cycles et inter-opérateurs dans les centres expérimentés ²⁷. Le CFA est augmenté chez les femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et diminué par la prise de contraceptif oral ²⁸. Il est significativement plus bas chez les femmes infertiles comparé aux femmes fertiles de moins de 40 ans ²⁹.

7. Hormone antimüllérienne

L'hormone antimüllérienne (AMH) est une glycoprotéine produite par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux de petites tailles ³⁰. Sa production va ensuite progressivement diminuer avec la croissance folliculaire jusqu'à l'ovulation ³¹. Dans l'ovaire, le rôle physiologique de l'AMH est à la fois d'inhiber l'entrée en croissance des follicules, mais aussi le recrutement du follicule dominant en inhibant la croissance folliculaire FSH-dépendante ³².

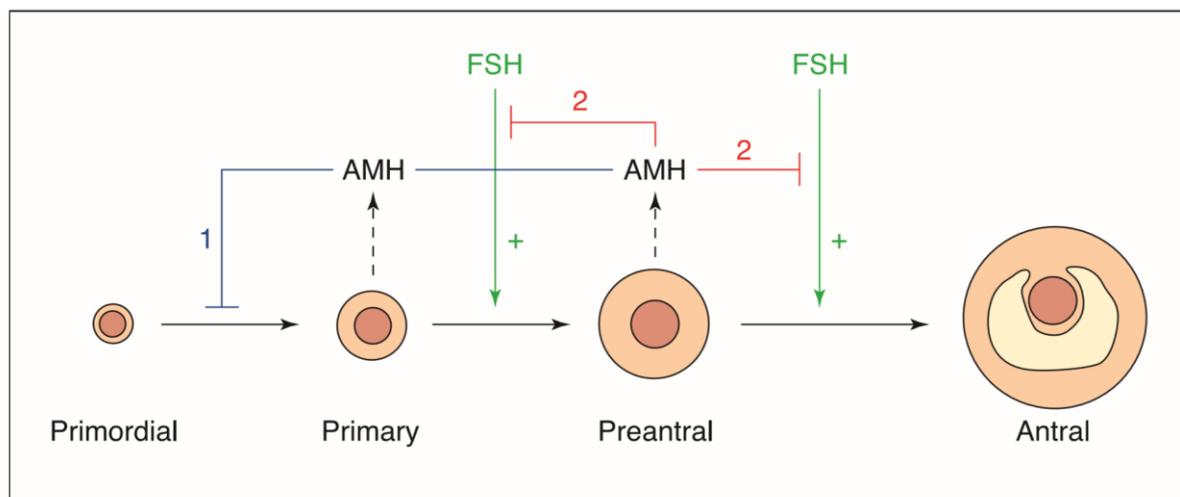


Figure 8 : Action de l'hormone antimüllérienne dans l'ovaire, d'après Durlinger et al., 2002 ³². L'AMH va inhiber le recrutement initial (1) et va également inhiber l'effet de la FSH sur la croissance des follicules pré-antraux et antraux de petites tailles (2).

Les concentrations sériques d'AMH sont gonadotrophine-indépendantes et sont par conséquent relativement constantes au cours du cycle menstruel à la fois chez les femmes jeunes et ovulatoires mais aussi chez les femmes infertiles ³³. Les concentrations sériques d'AMH sont corrélées avec la réserve en follicules

primordiaux et avec le nombre de follicules antraux visibles par échographie ²⁵. L'AMH a une variabilité inter et intra-cycles moins importante que le CFA, elle est donc considérée comme le paramètre le plus robuste pour évaluer la réserve ovarienne ³⁴. Des études récentes suggèrent que la concentration d'AMH pourrait être diminuée par la prise de contraceptif oral, l'obésité et l'hypogonadisme hypogonadotrope. Inversement les concentrations d'AMH sont 2 à 3 fois plus élevées chez les femmes ayant un SOPK par rapport à celles non atteintes ^{28,35-38}.

8. Stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne est le point de départ de la fécondation *in vitro*, elle est habituellement réalisée avec des administrations exogènes de gonadotrophines dans le but de produire un maximum d'ovocytes matures tout en minimisant le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne ³⁹. La réponse ovarienne à la stimulation varie selon les femmes en fonction de plusieurs paramètres notamment leur âge, leurs antécédents médicaux, leur réserve ovarienne et plusieurs marqueurs sont utilisés pour prédire cette réponse ⁴⁰.

En 2010 l'ESHRE a établi un consensus à Bologne pour définir et diagnostiquer les femmes dites mauvaises répondeuses à une stimulation ovarienne ⁴¹.

Au moins deux des critères suivants doivent être présents pour classer une patiente comme mauvaise répondeuse :

- Âge reproductif avancé, c'est-à-dire supérieur ou égal à 40 ans ;
- Un antécédent de réponse diminuée à une stimulation ovarienne, c'est-à-dire un cycle de stimulation annulé ou avec 3 ovocytes ou moins récupérés à la ponction ;
- Une baisse de réserve ovarienne définie par une concentration sérique d'AMH < 0,5 ng/ml - 1,1 ng/ml et/ou un CFA < 5 - 7 follicules.

De plus, deux épisodes de réponse diminuée à la stimulation aux doses maximales suffisent à classer une patiente comme mauvaise répondeuse même en l'absence d'autres critères.

Il a été démontré qu'une réponse adéquate des follicules antraux est le signe que les cellules de la granulosa sont saines, différenciées et fonctionnelles ¹². De plus, une réponse adéquate suggère un meilleur potentiel reproductif et les femmes avec un

plus grand nombre de follicules répondant à la stimulation ont un meilleur taux de grossesse après fécondation *in vitro* ⁴².

La concentration d'AMH est utilisée pour identifier chez les patientes infertiles, celles qui sont à risque d'avoir une réponse diminuée à la stimulation ovarienne ⁴³. En effet, des concentrations basses d'AMH sérique (< 1,1 ng/ml ou < 7,8 pmol/L) sont associées à des réponses diminuées aux stimulations ovariennes, à une qualité embryonnaire et un taux de grossesse diminué en FIV ⁴¹. La concentration d'AMH sérique permet également d'identifier les patientes qui ont un plus grand risque de faire un syndrome d'hyperstimulation ovarienne et donc d'ajuster les doses de gonadotrophines pour diminuer ce risque ^{44,45}.

Le CFA pourrait refléter la taille de la réserve de follicules primordiaux chez les femmes fertiles, il est fortement corrélé au nombre d'ovocytes retrouvés à la ponction après stimulation ovarienne. Le CFA est donc utilisé pour prédire la réponse ovarienne à la stimulation, mais ne peut ni prédire la qualité ovocytaire ou embryonnaire, ni les résultats en FIV ⁴⁶. Un CFA bas, compris entre 3 et 6 follicules antraux est associé à une mauvaise réponse à la stimulation ovarienne mais n'est pas prédictif d'une incapacité à concevoir naturellement ⁴⁶.

Plusieurs études suggèrent que l'AMH est un meilleur marqueur que le CFA pour prédire à la fois une réponse faible ou trop élevée à la stimulation ovarienne ³⁴.

9. Follicular output rate

Le nombre de follicules pré-ovulatoires obtenus à la fin de la stimulation ovarienne n'est pas un bon reflet de la sensibilité des follicules antraux aux gonadotrophines, celui-ci étant fortement influencé par le nombre de follicules pré-antraux existants avant stimulation.

Afin d'évaluer objectivement si la réponse des follicules antraux à la stimulation ovarienne est adéquate, une équipe française a proposé pour la première fois en 2010 l'utilisation du ratio entre le nombre de follicules pré-ovulatoires obtenus à la fin de la stimulation ovarienne et le CFA ⁴⁷.

Ce ratio appelé follicular output rate (FORT) s'avérait être d'une part négativement corrélé et de façon indépendante au dosage sérique d'AMH ⁴⁷. D'autre part, la même équipe a mis en évidence que le FORT était positivement corrélé au taux de grossesse chez des femmes infertiles ayant des cycles réguliers ⁴².

II. Objectifs de l'étude

Nous nous sommes intéressés dans cette étude aux femmes ayant une baisse de réserve ovarienne et l'AMH, marqueur de cette baisse de réserve, a été choisie pour sa reproductibilité, sa sensibilité et sa spécificité ²².

Un dosage sérique d'AMH inférieur ou égal à 8 pmol/L nous indique qu'une stimulation en vue d'une FIV/ICSI sera moins efficace, le nombre d'ovocytes recueillis à la ponction sera moins important et le taux de grossesse moindre que pour une femme avec un dosage d'AMH normal.

Le FORT est un ratio utilisé pour évaluer la réponse à la stimulation ovarienne. Il n'a pour l'instant été étudié que chez les femmes ayant des cycles réguliers, présentant une infertilité idiopathique ou ayant un SOPK et a montré son intérêt pour déterminer si une stimulation est réussie et si les chances d'avoir une grossesse sont importantes ou non.

L'objectif de notre étude est d'évaluer le FORT en termes de taux de grossesse clinique chez les femmes ayant une baisse de réserve ovarienne.

III. Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Cette étude est rétrospective et concerne 252 cycles de FIV/ICSI réalisés dans le service de médecine et biologie de la reproduction du CHU de Lille entre janvier 2016 et septembre 2018.

Critères d'inclusion : la sélection des patientes a été réalisée via le logiciel JFIV (version 1.9 ; RD Services Langlade, France) puis vérifiée dans les dossiers médicaux. Ont été incluses toutes les patientes âgées entre 18 ans à 43 ans ayant bénéficié d'une ponction ovocytaire après stimulation ovarienne contrôlée en vue d'une FIV/ICSI intraconjugale et présentant une baisse de réserve ovarienne définie par un dosage d'AMH inférieur ou égal à 8 pmol/L. Les données relatives au couple ont été collectées : l'âge des hommes et des femmes, l'indice de masse corporelle (IMC) des patientes, leur statut tabagique, la durée d'infertilité, le rang de la tentative, et leur bilan initial comprenant le dosage de la FSH, l'œstradiol, la progestérone, la LH, l'AMH ainsi que le CFA.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : couples ayant bénéficié d'un don d'ovocytes ou de sperme, les cycles de stimulation en protocole de stimulation semi-naturel, les préservations ovocytaires ainsi que les tentatives avec utilisation de sperme chirurgical et/ou congelé et les tentatives avec Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection (IMSI).

2. Bilan d'exploration de la fertilité

Les patientes ont toutes bénéficié dans le service de gynécologie endocrinienne d'un bilan hormonal et d'une échographie pelvienne par voie vaginale, en début de phase folliculaire (entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle menstruel). Le bilan hormonal complet comprenait un dosage d'œstradiol (E₂), de FSH, de LH, et d'AMH.

Le CFA a été réalisé à l'aide d'un échographe Voluson E8 Expert équipé d'une sonde endovaginale de 5 à 9 Mhz (General Electrics Systems, Velizy, France).

3. Dosages hormonaux

Les concentrations sériques de FSH, LH et E₂ ont été dosées par immuno-chemiluminescence sur l'automate Architect® de la société ABBOTT (Rungis, France). L'AMH quant à elle a été dosée au laboratoire depuis le 11.01.2016 sur un Dxl Beckman Coulter® (Villepinte, France) par une technique de dosage immunologique par chimiluminescence nommée CLIA. Cette nouvelle technique fournit des valeurs en moyenne 20 % inférieures à celles de l'ancienne technique ELISA.

4. Compte folliculaire antral

Le CFA est classiquement réalisé entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle, en amont de toute stimulation ovarienne afin d'apprécier la réserve ovarienne. Le CFA est également effectué après mise au repos de l'hypophyse (appelé freinage) lors d'une stimulation par agoniste de la gonadotropin releasing hormone (GnRH).

5. Protocoles de stimulation ovarienne

Les patientes incluses dans la présente étude ont bénéficié soit d'un protocole de stimulation ovarienne de type long agoniste soit de type antagoniste. Une même femme pouvant changer de protocole entre deux cycles de stimulation. La stimulation ovarienne a été réalisée grâce à l'injection quotidienne de gonadotrophines (FSH recombinante (rFSH) ou human menopausal gonadotrophin (HMG)).

Pour les deux protocoles, la réponse et le suivi des stimulations s'effectuaient par des échographies pelviennes intravaginales pour mesurer l'évolution de la taille des follicules et par les dosages hormonaux d'œstradiol, de progestérone et de LH. Cette réponse à la stimulation pouvait entraîner un changement de dosage du traitement en cours de stimulation et permettait de choisir le moment optimal du déclenchement.

6. Déroulement de la tentative

36 heures après le déclenchement, c'est-à-dire après l'administration de 250 µg de choriogonadotropine alfa (Ovitrelle®, Merck Serono SAS, Lyon, France), une ponction de liquide folliculaire par voie transvaginale échoguidée était réalisée.

La lecture de la ponction était effectuée sous contrôle d'une loupe binoculaire et le plus rapidement possible après transport des seringues dans des valises thermostatées à 37°C au laboratoire de biologie de la reproduction. Les complexes cumulo-ovocytaires (CCO) étaient alors récupérés. La mise en fécondation était réalisée soit en FIV classique soit en ICSI en fonction de la décision clinico-biologique basée sur les antécédents et les données médicales du couple.

Pour la FIV classique, après un délai minimal de 2 heures, les CCO ont été mis en contact avec les spermatozoïdes mobiles progressifs préparés dans un milieu de culture pour fécondation (Ferticult, Fertipro®, Belgique) sous huile minérale (Mineral Oil, Fertipro®, Belgique).

Pour l'ICSI, les CCO ont subi une étape supplémentaire préalable de décoronisation enzymatique à l'aide de hyaluronidase à la concentration de 80 UI/ml (Hyaluronidase, FertiPro®, Belgique) et mécanique par l'utilisation d'une micropipette (Stripper, Origio®, Danemark). Les ovocytes matures en métaphase II (MII), c'est-à-dire présentant un globule polaire visible au microscope, étaient ensuite micro-injectés en microgouttes grâce à un microscope inversé (Leica DMIRB, Leica Microsystems®, Allemagne).

Enfin, les ovocytes mis en fécondation ont été replacés dans du milieu de culture embryonnaire (Global supplémenté en sérum albumine humaine jusqu'en janvier 2018 puis Global total, LifeGlobal®, Belgique) sous huile minérale (Mineral Oil, Fertipro®, Belgique) et mis à l'étuve à 37°C et 5 - 6 % de CO₂.

L'évaluation de la fécondation était effectuée entre 16 à 18 heures après l'ICSI et entre 17 à 19 heures après la FIV classique. Un ovocyte normalement fécondé au stade zygote présente 2 globules polaires et 2 pronuclei (PN) visibles. La qualité embryonnaire a été analysée au 2^{ème} ou au 3^{ème} jour de leur évolution par l'évaluation de la cinétique de clivage des blastomères et du taux de fragmentation.

Un embryon de qualité optimale correspondait à un embryon à 4 blastomères de tailles équivalentes avec peu de fragmentation (< 10 %) au 2^{ème} jour de culture ou à 8 blastomères de tailles équivalentes avec peu de fragmentation (< 10 %) au 3^{ème} jour de culture ⁴⁸.

Le transfert embryonnaire était effectué après 2 à 3 jours de culture à 37°C sous 5 – 6 % de CO₂ ou plus rarement après culture prolongée au 5^{ème} jour. Les embryons étaient placés à l'extrémité d'un cathéter souple (Elliocath®, Ellios Bio Tek, Paris, France) puis transférés dans la cavité utérine de la patiente sous contrôle échographique. Les embryons surnuméraires de bonne qualité (entre 4 et 5 blastomères au 2^{ème} jour ou entre 7 et 8 blastomères au 3^{ème} jour de culture avec un taux de fragmentation < 10 %) ont été cryopréservés.

Un soutien de phase lutéale à l'aide de progestérone (600 mg par jour) est prévu pour chaque patiente et initié dès le jour de la ponction. En cas de grossesse, le soutien de phase lutéale est poursuivi jusqu'à la première échographie. La grossesse débutante était définie par un β -hCG positif 2 semaines après le transfert embryonnaire. Elle devait être confirmée par la présence, 5 à 6 semaines après la ponction, d'un sac gestationnel avec un embryon présentant une activité cardiaque visible à l'échographie pelvienne par voie vaginale. La naissance vivante est définie par l'accouchement d'un enfant né vivant au-delà de 24 semaines d'aménorrhée.

7. Recueil des données

Pour chaque tentative, les données suivantes ont été recueillies :

- le type de protocole : agoniste ou antagoniste de la GnRH,
- le nombre de jours de stimulation,
- la dose totale de FSH utilisée,
- le CFA,
- le nombre de follicules pré-ovulatoires entre 15 et 22 mm au moment du déclenchement,
- le nombre total de complexes cumulo-ovocytaires (CCO) recueillis à la ponction,
- le nombre d'ovocytes en métaphase II (MII),
- le nombre de zygotes obtenus,

- le nombre d'embryons obtenus,
- le nombre d'embryons transférés,
- le nombre d'embryons congelés,
- s'il y a eu grossesse (β -hCG positif), fausse couche ou non,
- le nombre de sacs gestationnels avec activité cardiaque,
- s'il y a eu accouchement ou non.

Nous avons calculé le taux de fécondation qui correspond au ratio entre le nombre de zygotes ayant 2 PN et le nombre d'ovocytes MII injectés.

Le taux d'implantation a été calculé en faisant le rapport entre le nombre de sacs gestationnels avec activité cardiaque sur le nombre d'embryons transférés.

Enfin les taux de grossesse clinique (définie par la présence d'un sac gestationnel avec une activité cardiaque) par cycle et par transfert ainsi que les taux d'accouchement par cycle et par transfert ont été calculés.

8. Calcul du FORT

Le jour du déclenchement une mesure des follicules pré-ovulatoires (FPO) était réalisée par échographie pelvienne par voie vaginale. Le FORT a été calculé en faisant le rapport du nombre de follicules pré-ovulatoires, c'est-à-dire entre 15 et 22 mm le jour du déclenchement, sur le compte folliculaire antral (CFA).

$$\text{FORT} = (\text{FPO} / \text{CFA}) \times 100$$

Dans le cas où le déclenchement se réalisait le lendemain de la dernière mesure des follicules, les tailles des follicules pré-ovulatoires étaient déduites en leur ajoutant 2 mm de diamètre, en effet la croissance folliculaire théorique est de 2 mm par jour de stimulation ⁴⁹.

Pour simplifier l'interprétation de la possible relation entre la réponse folliculaire à la stimulation ovarienne et les résultats des FIV/ICSI, nous avons séparé les 252 cycles en 3 groupes distincts de FORT. Les trois groupes ont été choisis arbitrairement en fonction de la valeur de FORT : si la valeur était en dessous du 33^{ème} percentile (≤ 50 %, FORT bas, n = 98), entre le 33^{ème} et le 66^{ème} percentile (51 - 78 %, FORT intermédiaire, n = 71), ou au-delà du 66^{ème} percentile (≥ 79 %, FORT haut, n = 83).

9. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées par la moyenne et l'écart type dans le cas de la distribution gaussienne ou par la médiane et l'intervalle interquartile (les 25^{ème} et 75^{ème} centiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro Wilk. Les variables catégorielles ont été exprimées par les effectifs et les pourcentages.

Les caractéristiques des couples et les critères d'efficacité de la FIV ont été comparés entre les trois groupes de FORT par des équations d'estimation généralisée (GEE, distribution binomiale, fonction de lien logit) pour les variables binaires et par des modèles linéaires mixtes pour les variables quantitatives, afin de prendre en compte la corrélation entre plusieurs tentatives réalisées chez la même femme. Les variables de comptage (nombre de jours de stimulation, nombre total de follicules pré-ovulatoires, nombre d'ovocytes ponctionnés, nombre de MII, nombre de zygotes, nombre total d'embryons, nombre de transferts, nombre d'embryons transférés, nombre d'embryons congelés, nombre de grossesses cliniques, nombre de fausses couches, nombre d'accouchements) ont été comparées entre les trois groupes à l'aide d'un modèle GEE avec une distribution binomiale négative et une fonction de lien logit. Pour comparer le taux de fécondation et le taux d'implantation entre les trois groupes, un modèle GEE avec une distribution binomial négative et une fonction de lien logit a également été utilisée, avec comme variable dépendante le nombre de zygotes ou le nombre de sacs gestationnels avec activité cardiaque et comme variable offset le nombre de MII ou d'embryons transférés (après transformation logarithmique).

Les liens entre les caractéristiques des couples et la grossesse clinique ont été étudiés par des analyses bivariées à l'aide du modèle GEE (fonction de lien logit, distribution binomiale). Les facteurs associés à une grossesse clinique avec une p-value inférieure à 0,1 en bivariée ont été inclus dans un modèle multivarié avec une sélection pas à pas descendante au seuil de sélection de 0,05.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis) et tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 0,05.

IV. Résultats

Au total, 155 couples ayant bénéficié d'au moins un cycle de FIV/ICSI au CHU de Lille ont été étudiés, représentant 252 cycles de stimulation avec ponction.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les trois groupes de FORT concernant les caractéristiques générales des couples (cf. tableau 1). En effet, l'âge de l'homme et de la femme, l'IMC de la femme, son statut tabagique, les concentrations d'AMH ou de FSH, la durée d'infertilité, le rang de la tentative, la technique FIV ou ICSI utilisée, le type de stimulation utilisée (agoniste/antagoniste) et la dose totale de FSH administrée n'étaient pas différents.

Comme attendu, le CFA et le FPO étaient significativement différents selon les groupes car ils entrent dans le calcul du FORT.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des stimulations selon le FORT.

	FORT bas <i>(≤ 50%)</i>	FORT intermédiaire <i>(51-78%)</i>	FORT haut <i>(≥ 79%)</i>	p
n	98	71	83	
Âge de la femme (années)	35,05 ± 4,02	35,25 ± 3,99	34,45 ± 3,73	0,41
Âge de l'homme (années)	37,32 ± 6,46	37,86 ± 6,17	37,48 ± 6,09	0,85
IMC (kg/m²)	23,60 ± 3,49	24,52 ± 4,54	24,25 ± 4,49	0,32
Tabac (nombre de fumeuses)	20 (20,41%)	16 (22,54%)	24 (28,92%)	0,45
Durée d'infertilité (années)	4,14 ± 2,54	3,99 ± 2,55	4,23 ± 2,24	0,83
Technique d'ICSI utilisée	42 (42,86%)	29 (40,85%)	33 (39,76%)	0,73
Rang de la tentative	1,49 ± 0,74	1,52 ± 0,71	1,61 ± 0,85	0,64
Dose totale de FSH (UI)	4557 ± 975,9	4805 ± 1031	4765 ± 1034	0,22
CFA	11,39 ± 3,66	9,69 ± 3,54	7,02 ± 2,64	< 0,0001
AMH (pmol/L)	5,66 ± 1,52	5,46 ± 1,65	5,43 ± 1,65	0,57
FSH (UI/L)	7,69 ± 2,77	7,40 ± 2,22	7,38 ± 2,08	0,63
Protocole de stimulation (nombre de protocoles agonistes)	64 (65,31%)	41 (57,75%)	54 (65,06%)	0,64
Nombre de follicules pré-ovulatoires (FPO)	4,41 ± 1,48	6,25 ± 2,14	7,58 ± 2,57	< 0,0001

Les résultats sont exprimés par la moyenne ± déviation standard ou en pourcentage. La comparaison est significative si $p < 0,05$.

Les caractéristiques des tentatives et des issues des FIV/ICSI selon le FORT sont résumées dans le tableau 2. Le nombre de jours de stimulation était significativement différent entre les trois groupes de FORT mais n'était pas significatif deux à deux. Les groupes FORT intermédiaire et haut avaient un nombre d'ovocytes recueillis à la ponction significativement supérieur au groupe bas. Le nombre d'ovocytes matures en métaphase II était significativement supérieur dans le groupe FORT haut par rapport au groupe FORT bas. Le taux de fécondation était similaire selon les groupes.

Le nombre de zygotes et d'embryons obtenus montrait une tendance vers l'augmentation avec le FORT mais qui n'était pas significative entre les trois groupes.

Le nombre de transferts, d'embryons transférés ou congelés n'étaient pas différents entre les groupes. Pourtant il y avait une différence significative entre les trois groupes concernant le taux de grossesse clinique par cycle, le taux de grossesse clinique par transfert ainsi que le taux d'accouchement par cycle et le taux d'accouchement par transfert. Ces taux augmentaient du groupe FORT bas vers le groupe FORT haut. Le taux de fausse couche ne différait pas entre les groupes. Le taux d'implantation montrait une tendance vers l'augmentation avec le FORT mais elle n'était pas statistiquement significative entre les trois groupes.

Tableau 2 : Données et résultats en FIV/ICSI selon le FORT.

	FORT bas <i>(≤ 50%)</i>	FORT intermédiaire <i>(51-78%)</i>	FORT haut <i>(≥ 79%)</i>	p
n	98	71	83	
Nombre d'ovocytes	4,8 ± 2,4 ^{a, b}	6,2 ± 3,5 ^b	5,8 ± 3,1 ^a	0,0030
Nombre de MII	3,1 ± 1,9 ^a	3,8 ± 2,9	4,0 ± 2,7 ^a	0,0092
Nombre de zygotes	2,2 ± 1,8	2,6 ± 2,1	2,8 ± 2,3	0,0974
Taux de fécondation	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,88
Nombre de jours de stimulation	11,2 ± 1,7	11,9 ± 1,7	11,5 ± 1,8	0,0198
Nombre total d'embryons	2,1 ± 1,7	2,4 ± 2,0	2,7 ± 2,2	0,11
Nombre de transferts	65 (66,3%)	51 (71,8%)	57 (68,7%)	0,76
Nombre d'embryons transférés	1,0 ± 0,9	1,2 ± 0,9	1,2 ± 0,9	0,36
Nombre d'embryons congelés	0,3 ± 0,7	0,5 ± 1,2	0,5 ± 0,9	0,35
Taux d'implantation	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,0592
Taux de grossesse clinique par cycle	9/98 (9,2%) ^a	12/71 (16,9%)	18/83 (21,7%) ^a	0,0494
Taux de fausse couche	3/9 (33,3%)	2/12 (16,7%)	1/18 (5,6%)	0,70
Taux d'accouchement par cycle	6/98 (6,1%) ^a	10/71 (14,1%)	17/83 (20,5%) ^a	0,0202
Taux de grossesse clinique par transfert	9/65 (13,9%) ^a	12/51 (23,5%)	18/57 (31,6%) ^a	0,0308
Taux d'accouchement par transfert	6/65 (9,2%) ^a	10/51 (19,6%)	17/57 (29,8%) ^a	0,0147

Des lettres de l'alphabet identiques désignent une différence significative entre les deux variables. Les résultats sont exprimés par la moyenne ± déviation standard ou en pourcentage. La comparaison est significative si $p < 0,05$.

Nous avons ensuite constitué deux groupes en fonction de la présence ou de l'absence de grossesse clinique et rassemblé les résultats dans le tableau 3. Parmi les 252 cycles, 39 ont abouti à une grossesse clinique.

L'âge des deux membres du couple, l'IMC de la femme, son statut tabagique, la durée d'infertilité, la technique utilisée, le rang de la tentative, la dose totale de FSH administrée, le CFA, le dosage de FSH, le protocole agoniste ou antagoniste, le nombre de jours de stimulation, le taux de fécondation et le nombre d'embryons congelés n'était pas différents dans les deux groupes.

Il y avait un nombre significativement plus important de follicules pré-ovulatoires, d'ovocytes, de MII, de zygotes, d'embryons obtenus et d'embryons transférés chez les femmes ayant eu une grossesse clinique par rapport aux femmes n'ayant pas obtenu de grossesse.

L'AMH et le FORT étaient quant à eux plus élevés dans le groupe grossesse clinique mais n'atteignaient pas la significativité.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients, des stimulations et des résultats en FIV/ICSI selon la grossesse clinique.

	Grossesse clinique	Absence de grossesse	p
n	39	213	
Âge de la femme (années)	34,9 ± 3,4	34,9 ± 4,0	0,94
Âge de l'homme (années)	37,4 ± 5,7	37,5 ± 6,3	0,80
IMC (kg/m²)	24,5 ± 4,3	24,0 ± 4,1	0,53
Tabac (nombre de fumeuses)	12 (30,8%)	48 (22,5%)	0,31
Durée d'infertilité (années)	4,6 ± 2,9	4,0 ± 2,3	0,17
Technique d'ICSI utilisée	21 (53,9%)	83 (38,9%)	0,0799
Rang de la tentative	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,8	0,69
Dose totale de FSH (UI)	4548 ± 949	4722 ± 1024	0,29
CFA	9,7 ± 3,5	9,4 ± 3,9	0,82
AMH (pmol/L)	5,9 ± 1,7	5,5 ± 1,6	0,15
FSH (UI/L)	7,6 ± 2,7	7,5 ± 2,4	0,73
FORT (%)	78,9 ± 38,3	69,3 ± 36,1	0,0955
Protocole de stimulation (nombre de protocoles agonistes)	26 (66,7%)	133 (62,4%)	0,70
Nombre de follicules pré-ovulatoires (FPO)	6,9 ± 2,7	5,8 ± 2,4	0,0107
Nombre d'ovocytes	7,1 ± 3,1	5,2 ± 2,9	0,0003
Nombre de MII	5,1 ± 2,4	3,3 ± 2,4	< 0,0001
Nombre de zygotes	3,8 ± 2,1	2,3 ± 1,9	< 0,0001
Taux de fécondation	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,0686
Nombre de jours de stimulation	11,3 ± 1,5	11,5 ± 1,8	0,37
Nombre total d'embryons	3,7 ± 1,9	2,2 ± 1,9	< 0,0001
Nombre d'embryons transférés	1,8 ± 0,4	1,0 ± 0,9	< 0,0001
Nombre d'embryons congelés	0,6 ± 1,2	0,4 ± 0,9	0,15

Les résultats sont exprimés par la moyenne ± déviation standard pour les variables quantitatives ou par l'effectif (pourcentage) pour les variables qualitatives. La comparaison est significative si $p < 0,05$.

Tableau 4 : Recherche des facteurs prédictifs de grossesse clinique par analyse univariée puis multivariée.

Analyse univariée

	<i>Odds Ratio</i>	<i>Intervalle de confiance à 95%</i>	<i>p</i>
Âge de la femme	0,9967	0,9175 - 1,0828	0,94
Âge de l'homme	0,9934	0,9434 - 1,0460	0,80
IMC	1,0259	0,9467 - 1,1117	0,53
Tabac	1,4954	0,6863 - 3,2583	0,31
Durée d'infertilité	1,0880	0,9646 - 1,2272	0,17
Technique d'ICSI utilisée	1,9004	0,9264 - 3,8984	0,0799
Dose totale de FSH	0,9998	0,9995 - 1,0001	0,29
CFA	1,0091	0,9322 - 1,0923	0,82
AMH	1,2153	0,9338 - 1,5816	0,15
FSH	1,0269	0,8842 - 1,1926	0,73
FORT	1,0069	0,9988 - 1,0151	0,0955
Protocole de stimulation	1,1490	0,5640 - 2,3410	0,70
Nombre de follicules pré-ovulatoires (FPO)	1,1706	1,0372 - 1,3212	0,0107
Nombre d'ovocytes	1,2062	1,0884 - 1,3367	0,0003
Nombre de MII	1,3100	1,1526 - 1,4890	< 0,0001
Nombre de zygotes	1,3879	1,1980 - 1,6078	< 0,0001
Taux de fécondation	2,5080	0,9321 - 6,7478	0,0686
Nombre de jours de stimulation	0,9294	0,7911 - 1,0919	0,37
Nombre total d'embryons	1,4223	1,2163 - 1,6632	< 0,0001
Nombre d'embryons transférés	3,9278	2,4832 - 6,2126	< 0,0001
Nombre d'embryons congelés	1,2596	0,9201 - 1,7243	0,15

Nous avons réalisé une analyse multivariée en utilisant le FORT, le nombre de follicules pré-ovulatoires ainsi que la technique utilisée. Ces paramètres ont été choisis car présentant une différence significative en analyse univariée ($p < 0,1$) et déterminés avant la ponction. Après analyse multivariée, le nombre de follicules pré-ovulatoires apparaît comme étant le seul paramètre prédictif de la survenue d'une grossesse clinique.

Tableau 4 (suite) : Recherche des facteurs prédictifs de grossesse clinique par analyse univariée puis **multivariée**.

Analyse multivariée

	<i>Odds Ratio</i>	<i>Intervalle de confiance à 95%</i>	<i>p</i>
FORT	1,0009	0,9909 - 1,0111	0,86
Nombre de follicules pré-ovulatoires (FPO)	1,1635	1,0119 - 1,3379	0,0335
Technique d'ICSI utilisée	1,8807	0,9117 – 3,8796	0,0873

Ensuite, nous avons comparé les résultats en termes de taux de grossesse clinique par cycle en fonction de la valeur médiane du nombre de follicules pré-ovulatoires obtenus (médiane = 5). Le taux de grossesse clinique semblait meilleur (sans atteindre la significativité) chez les femmes ayant au moins 5 follicules pré-ovulatoires.

Tableau 5 : Évaluation du taux de grossesse clinique par cycle en fonction du nombre de follicules pré-ovulatoires (FPO).

	<i>FPO < 5</i>	<i>FPO ≥ 5</i>	<i>p</i>
Taux de grossesse clinique par cycle	7/79 (8,9%)	32/173 (18,5%)	0,06

Les résultats sont exprimés par l'effectif (pourcentage). La comparaison est significative si $p < 0,05$.

Enfin, si on regarde le taux de grossesse clinique chez les 173 femmes ayant eu au moins 5 follicules pré-ovulatoires en fonction du FORT, on voit que meilleur sera le FORT meilleures seront les chances de grossesse, cette tendance n'est en revanche pas significative.

Tableau 6 : Évaluation du taux de grossesse clinique par cycle en fonction du FORT lorsque le nombre de follicules pré-ovulatoires est supérieur ou égal à 5.

	<i>FORT bas</i> <i>(≤ 50%)</i>	<i>FORT intermédiaire</i> <i>(51-78%)</i>	<i>FORT haut</i> <i>(≥ 79%)</i>	<i>p</i>
Taux de grossesse clinique par cycle	4/43 (9,3%)	10/57 (17,5%)	18/73 (24,6%)	0,11

Les résultats sont exprimés par l'effectif (pourcentage). La comparaison est significative si $p < 0,05$.

V. Discussion

Il s'agit de la première étude évaluant l'intérêt du FORT dans une population de femmes présentant une baisse de réserve ovarienne ($AMH \leq 8$ pmol/L). Nos résultats mettent ainsi en évidence qu'un FORT haut (supérieur à 79 %) est associé à un taux de grossesse clinique significativement plus élevé. L'utilisation du FORT, puisqu'il permet d'évaluer la réponse à la stimulation, est donc un élément pertinent à prendre en compte dans la pratique quotidienne, afin d'évaluer les chances de succès de la tentative.

Ces résultats sont en accord avec les données précédemment publiées dans la littérature chez les femmes ayant des cycles réguliers. En effet, il a été démontré chez les couples infertiles dont la femme avait des cycles réguliers, que le FORT était positivement corrélé au taux de grossesse clinique ⁴².

De même, nous avons observé un nombre significativement plus élevé d'ovocytes totaux ponctionnés et matures disponibles dans le groupe présentant un FORT haut par rapport au groupe ayant un FORT bas. Par ailleurs, nous n'avons pas observé de différences concernant le taux de fécondation ^{42,50}. Seule l'étude d'Hassan et al. trouve une augmentation du taux de fécondation de façon progressive avec le FORT ⁵¹.

Concernant la qualité embryonnaire, deux études ont mis en évidence qu'un FORT plus élevé était associé à une meilleure qualité embryonnaire. Leurs auteurs avaient donc émis l'hypothèse que le meilleur taux de grossesse observé pouvaient être rapporté à l'amélioration de la qualité embryonnaire ^{50,51}. La qualité embryonnaire n'ayant pas été étudiée dans notre étude, ce paramètre représente donc une limitation à nos résultats. Cependant, n'ayant pas observé de différence significative concernant le nombre d'embryons congelés entre les différents groupes, nous pouvons en déduire que la qualité embryonnaire était très certainement comparable.

Bien que le taux de grossesse clinique soit plus élevé lorsque le FORT est haut, nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant la valeur du FORT

entre les femmes dont la tentative avait permis l'obtention d'une grossesse et celles n'ayant pas obtenu de grossesse (78,9 % versus 69,3 % ; $p = 0,09$). Ce résultat apparaît être en contradiction avec les précédentes études^{42,51,52}. Cependant, en se focalisant sur les patientes présentant une baisse de réserve ovarienne, notre étude manque probablement de puissance compte tenu du faible nombre de grossesses dans cette population.

Nombre de follicules pré-ovulatoires

Par ailleurs, notre étude met en évidence de manière inédite une différence significative concernant le nombre de follicules pré-ovulatoires observés en fin de stimulation en fonction de l'issue de la tentative. Les femmes ayant obtenu une grossesse présentaient un nombre significativement plus élevé de follicules pré-ovulatoires par rapport à celles dont la tentative avait échoué. Seul Hassan et ses collègues avaient observé une différence significative sur le nombre de follicules pré-ovulatoires dénombrés avant ponction chez des femmes ayant une infertilité idiopathique⁵¹.

Cependant, après analyse multivariée, les mêmes auteurs ont montré que le nombre de follicules pré-ovulatoires n'apparaissait pas comme un critère prédictif de la survenue d'une grossesse au contraire du FORT. Dans notre étude, après analyse multivariée, le nombre de follicules pré-ovulatoires avant ponction ovocytaire apparaît comme étant le facteur prépondérant prédictif du succès de la tentative. Il semblerait donc que chez les femmes présentant une baisse de réserve ovarienne, le nombre de follicules pré-ovulatoires observés en fin de stimulation soit essentiel à prendre en compte pour décider ou non du déclenchement de l'ovulation et donc de la ponction ovocytaire.

Néanmoins, notre étude a mis en évidence que le taux de grossesse semblait meilleur (sans atteindre la significativité) lorsque le FORT était plus élevé, chez les femmes ayant au moins 5 follicules pré-ovulatoires. Ceci indique donc que la réponse à la stimulation évaluée par le FORT est un paramètre à prendre également en considération. Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés sur une plus large cohorte.

Âge des patientes et annulation des cycles

De manière inattendue, nous n'avons pas observé de différence significative concernant l'âge des patientes entre les femmes ayant obtenu une grossesse et celle ayant eu un échec d'implantation. En effet, il a été démontré que les patientes plus âgées (> 40 ans) ayant une baisse de réserve ovarienne ont des chances de grossesse plus faibles par rapport aux femmes plus jeunes (de moins de 35 ans) ⁵³.

Nous émettons l'hypothèse que ce résultat surprenant pourrait être lié à notre politique de centre concernant les critères de déclenchement de l'ovulation chez les femmes âgées de plus de 35 ans. En effet, nous exigeons habituellement chez les femmes de plus de 35 ans, un nombre minimal de 5 follicules pré-ovulatoires de plus de 15 mm pour autoriser le déclenchement et donc la ponction. Ainsi, alors que nous pourrions nous attendre logiquement à un nombre de follicules pré-ovulatoires plus faible chez les femmes de plus de 35 ans, nous n'avons pas observé de différence significative concernant le nombre de follicules pré-ovulatoires entre les femmes dites jeunes (≤ 35 ans) et les plus âgées (> 35 ans) (6,25 +/- 2,69 versus 5,73 +/- 2,25 ; $p = 0,22$). De manière similaire, aucune différence n'a été observée dans le nombre d'ovocytes MII obtenus entre les femmes de 35 ans ou moins et celle de plus de 35 ans (3,77 +/- 2,57 versus 3,40 +/- 2,39 ; $p = 0,25$). La stratégie visant à exiger un nombre minimal de 5 follicules pré-ovulatoires chez les patientes ayant plus de 35 ans semble donc efficace et nous permet d'obtenir des taux de grossesse similaires entre ces deux groupes (14,8 % versus 16,1 % ; $p = 0,78$).

Cependant, nous n'avons pas évalué le pourcentage de cycles interrompus (dont la ponction n'a pas eu lieu) pour les patientes n'ayant pas répondu à ce critère de 5 follicules pré-ovulatoires. En effet, le pourcentage d'annulation de cycles est une préoccupation centrale des centres d'AMP car il n'est pas sans conséquences économiques, les protocoles de stimulation ovarienne étant coûteux (de l'ordre de 1000 euros par cycle) ⁵⁴. De plus, la multiplication des cycles de stimulation et la lourdeur des traitements ont un véritable impact psychologique sur le couple, entraînant une augmentation des risques d'abandon lors du parcours de FIV par découragement ⁵⁵.

Baisse de réserve ovarienne et qualité embryonnaire

Les patientes présentant une baisse de réserve ovarienne, ont souvent été suspectées d'avoir une qualité embryonnaire moindre^{56,57}. Cependant les données récentes sont rassurantes. En effet, une étude publiée en 2018 a comparé les taux de grossesse chez les patientes ayant une AMH inférieure ou égale à 0,5 ng/ml et des femmes ayant un dosage d'AMH sérique normal (1,1 - 4,5 ng/ml) et n'a pas mis en évidence de différence concernant le taux d'aneuploïdie⁵⁸. De même, il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de taux de naissance vivante à partir du moment où un transfert embryonnaire avait eu lieu. De façon attendue, le pourcentage d'annulation (cycles de stimulation arrêtés avant la ponction) ainsi que le pourcentage d'absence de transfert embryonnaire (suite à la ponction ovocytaire) étaient également significativement plus élevés chez les femmes ayant une réserve ovarienne basse. Des résultats similaires ont été observés lorsque les auteurs ont comparé les femmes ayant obtenu moins de 5 ovocytes ponctionnés et celles ayant eu entre 10 et 21 ovocytes ponctionnés⁵⁸.

Patientes mauvaises répondeuses : faut-il annuler ou convertir la tentative de FIV en insémination intra-utérine ?

Dans notre étude, les patientes qui avaient un FORT bas avec un ratio inférieur à 50 % présentaient un nombre d'ovocytes, de MII, de zygotes et d'embryons diminué ainsi qu'un taux de grossesse clinique plus bas par rapport aux autres groupes. Cependant le taux de grossesse par transfert n'est pas nul, il est comparable aux taux de grossesse observés lors de cycles d'insémination intra-utérine (IIU)^{59,60}.

Peu de publications apportent des recommandations pour savoir si une stimulation est réussie ou s'il faut annuler le cycle. Le critère actuel pour annuler un cycle pour une femme avec une réserve ovarienne normale dépend du nombre de follicules pré-ovulatoires⁵¹. Certains auteurs considèrent qu'un cycle aboutissant à un nombre de follicules pré-ovulatoires inférieur à 4 est un signe de mauvaise réponse à la stimulation⁶¹, d'autres recommandent d'annuler le cycle chez les femmes de moins de 40 ans si moins de 3 follicules pré-ovulatoires sont présents en fin de stimulation⁶². Nicopoullos a lui aussi étudié l'intérêt de réaliser une ponction ovocytaire lorsque le nombre de follicules pré-ovulatoires obtenus était inférieur à 3 en comparant les

résultats entre : 1) la poursuite de la tentative avec ponction ovocytaire et réalisation de la FIV, 2) le changement de technique (annulation de la ponction et réalisation d'une IUI au lieu de la FIV) et 3) l'annulation de la tentative (absence de ponction) et réalisation d'une nouvelle stimulation ovarienne sur un prochain cycle. Aucune différence significative n'a été trouvée en termes de grossesses entre la ponction avec moins de 3 follicules pré-ovulatoires et la ponction réalisée sur un autre cycle. De plus, le passage en IUI montrait un taux de grossesse significativement plus bas que lorsque la ponction ovocytaire était effectuée ⁶³.

Comment améliorer les résultats des stimulations chez les mauvaises répondeuses ?

Stimuler correctement ces femmes peut être complexe et les résultats sont parfois peu encourageants. Il serait intéressant de savoir si une même femme peut changer de groupe FORT entre deux cycles de stimulation distincts et comment.

Plusieurs études ont cherché à déterminer le traitement optimal pour stimuler ces patientes avec une baisse de réserve ovarienne. Bien que plusieurs protocoles de stimulation existent, aucun traitement n'a démontré sa supériorité chez les mauvaises répondeuses. En effet, l'utilisation du protocole antagoniste n'a pas montré de différences significatives par rapport au protocole agoniste de la GnRH concernant le nombre d'ovocytes retrouvés, le nombre d'ovocytes matures, les taux d'annulation ou de grossesse ⁶⁴. Un nombre plus élevé d'ovocytes recueillis à la ponction reste le facteur pronostic prépondérant (indépendamment du protocole utilisé) du succès de la FIV ¹. On retrouve également dans notre étude l'absence de différence entre le protocole agoniste et antagoniste, que ce soit en termes de réponse aux stimulations (FORT similaires) ou en termes de grossesses. Etant donné que nous n'avons étudié que les patientes dont les stimulations ont abouti à une ponction, le choix du meilleur protocole de stimulation doit surtout prendre en compte le taux d'annulation des cycles ainsi que la durée des stimulations.

Les femmes avec une réserve ovarienne diminuée sont souvent stimulées avec de fortes doses de gonadotrophines et augmenter ces doses ne semble pas être une solution adéquate. En effet, on ne trouve aucune différence significative dans les doses totales de FSH administrées selon les groupes de FORT. Certains auteurs conseillent l'utilisation de doses maximales de 300 UI de rFSH chez les mauvaises

répondeuses car des doses supérieures n'augmentent pas les taux de grossesse ou de naissance vivante ^{65,66}.

Se pose également dans ce contexte la question du cumul ovocytaire pour les patientes ayant une baisse de réserve ovarienne. Celui-ci va permettre d'augmenter le nombre d'ovocytes utilisables en multipliant les ponctions et en diminuant les conséquences psychologiques liées aux échecs répétés de tentatives de FIV ⁶⁷. Mais cette pratique n'est pas sans risque (augmentation de la morbi-mortalité) et a des conséquences économiques ⁶⁸.

L'utilisation d'une molécule différente pourrait également être une piste intéressante car il existe des différences de polymorphisme génétique touchant les gonadotrophines endogènes ou leurs récepteurs ⁶⁹ et que la réponse des follicules à une stimulation ovarienne est patiente dépendante. Cependant, chez les femmes ayant une baisse de réserve ovarienne, l'élément central de mauvaise réponse est la présence d'un nombre réduit de follicules répondant à la FSH. Ce phénomène est le plus souvent rencontré chez les femmes avec un âge reproductif avancé, principalement à cause de la baisse de réserve ovarienne avec le temps, mais aussi avec l'augmentation d'anomalies chromosomiques et cytoplasmiques des ovocytes dont l'apoptose est accélérée ¹⁵.

Il est également connu que l'environnement est capable d'influencer la réponse ovarienne à la stimulation par gonadotrophines. L'exposition à des polluants comme le benzène ou le PBC (polychlorobiphényles) ^{70,71} est associée à un nombre diminué d'ovocytes retrouvés à la ponction. Le mécanisme n'est pas clair mais il est possible que le benzène agisse sur la transcription des récepteurs à FSH. D'autres expositions à des toxiques sont également associées à des réponses diminuées ⁷². Le stress oxydatif pourrait lui aussi avoir un impact sur les résultats des stimulations en FIV/ICSI en affectant la production hormonale des cellules de la granulosa ⁷³. Agir sur ces toxiques pourrait améliorer les résultats des stimulations.

Points forts et limites de l'étude

Notre étude est la première à étudier le FORT chez les femmes ayant une baisse de réserve ovarienne toutes causes confondues (âge, iatrogène : chimio-radiothérapies, anomalies ovariennes, idiopathiques...). Cependant plusieurs limites sont à noter : c'est une étude rétrospective qui manque de puissance, la qualité embryonnaire n'a pas été étudiée et on ne connaît pas les taux d'annulation des cycles de stimulation qui sont importants dans cette population. Par ailleurs, un plus grand nombre de patients aurait peut-être permis d'établir un seuil d'annulation de cycle et aussi de savoir si une femme peut changer de groupe de FORT.

Enfin, une dernière limite de notre étude concerne la définition de la baisse de réserve ovarienne. Bien que de nombreuses publications aient étudié les résultats de tentatives en AMP chez les patientes présentant une baisse de réserve ovarienne, sa définition reste variable selon les auteurs. En 2015, Cohen et ses collaborateurs préconisent la définition suivante de la baisse de réserve ovarienne: tout facteur de risque de mauvaise réponse ovarienne et/ou l'existence d'une baisse de réserve ovarienne sur la base du résultat des marqueurs de la réserve ovarienne (CFA < 5 - 7 et/ou AMH < 0,5 - 1,1 ng/ml (soit 7,8 pmol/L))⁷⁴.

Plus récemment le groupe POSEIDON a proposé une classification détaillée des patientes ayant un mauvais pronostic et les a classés en 4 groupes :

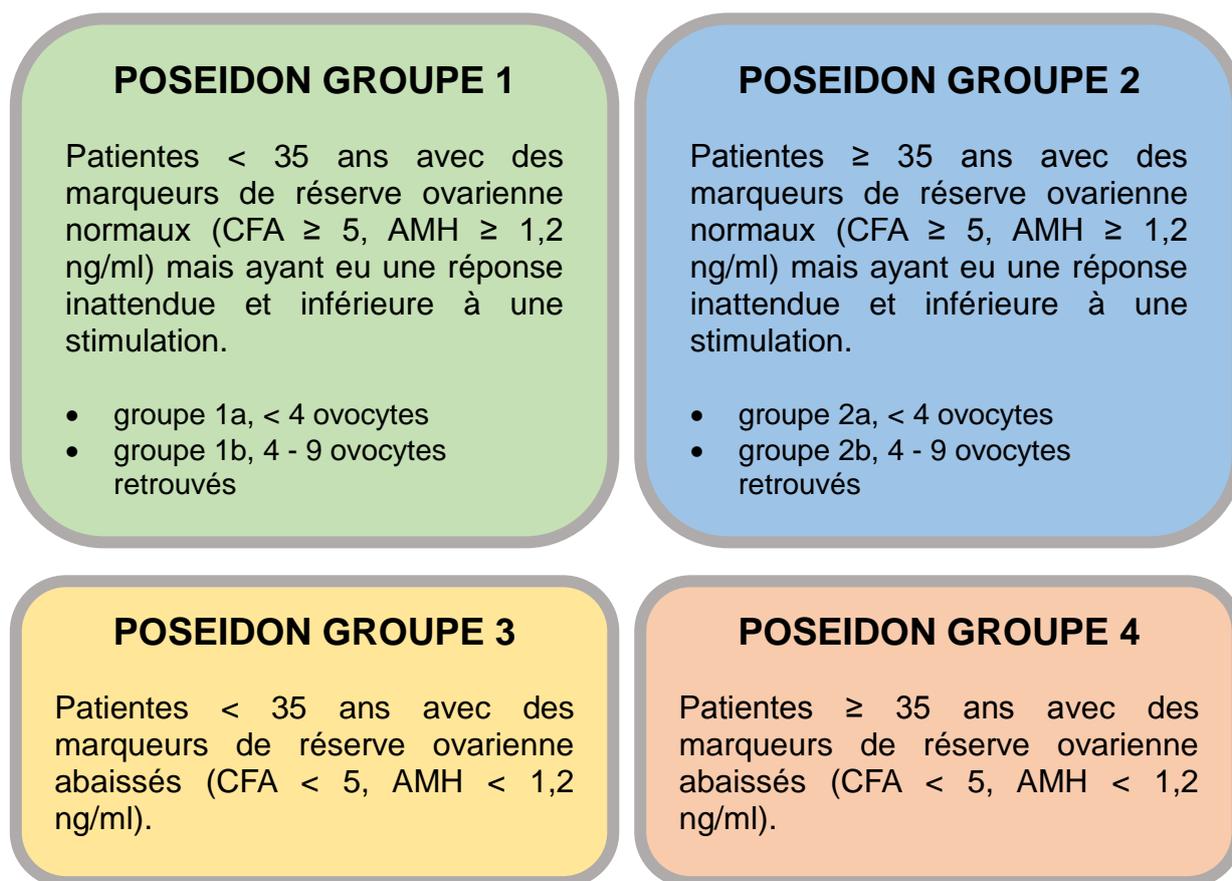


Figure 9 : Classification de POSEIDON des patientes de mauvais pronostic en AMP, d'après Humaidan et al., 2016 ⁷⁵.

Les groupes 3 et 4 concernent respectivement les patientes de moins de 35 ans et celles de 35 ans ou plus ayant une baisse de réserve ovarienne. Cette baisse de réserve ovarienne a été définie par un CFA < 5 et/ou une AMH < 1,2 ng/ml (soit 8,6 pmol/L) ⁷⁵.

La conclusion du groupe POSEIDON pour ces femmes ayant une baisse de réserve ovarienne est que le nombre optimal d'ovocytes qu'il faut obtenir à la suite d'une ponction ovarienne est de 4 à 7 ovocytes chez les femmes de moins de 35 ans (groupe 3) et au moins 12 ovocytes chez les femmes de 35 ans ou plus (groupe 4) pour s'assurer qu'au moins un blastocyste euploïde soit transférable (embryon au 5^{ème} jour d'évolution). Ces recommandations sont en accord avec notre étude qui montre que plus le nombre de follicules pré-ovulatoires et donc d'ovocytes recueillis à la ponction est important, plus les chances de grossesse sont grandes ⁷⁶.

VI. Conclusion

Chez les femmes ayant une baisse de réserve ovarienne, le nombre de follicules pré-ovulatoires est le paramètre essentiel à prendre en compte dans le choix de poursuivre le cycle ou d'annuler la tentative. Néanmoins, le FORT (en complément du nombre de follicules pré-ovulatoires) semble aussi être un paramètre pertinent afin d'évaluer les chances de grossesse par cycle.

En effet, nos résultats mettent en évidence qu'un FORT haut (supérieur à 79 %) chez les femmes ayant une baisse de réserve ovarienne est associé à un taux de grossesse clinique significativement plus élevé. Le ratio FORT qui a montré son intérêt chez les femmes ayant des cycles réguliers, les SOPK et les infertilités idiopathiques peut donc aussi être intéressant chez ces femmes ayant une baisse de réserve ovarienne dont les pronostics en termes de réponse à une stimulation et de taux de grossesse sont diminués.

L'utilisation du FORT s'intègre donc la problématique de la prise en charge des patientes présentant une baisse de réserve ovarienne et de manière plus large dans la prise en charge des mauvaises répondeuses.

VII. Bibliographie

- (1) Drakopoulos, P.; Blockeel, C.; Stoop, D.; Camus, M.; de Vos, M.; Tournaye, H.; Polyzos, N. P. Conventional Ovarian Stimulation and Single Embryo Transfer for IVF/ICSI. How Many Oocytes Do We Need to Maximize Cumulative Live Birth Rates after Utilization of All Fresh and Frozen Embryos? *Hum. Reprod.* **2016**, dev316. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev316>.
- (2) Connell, M. T.; Richter, K. S.; Devine, K.; Hill, M. J.; DeCherney, A. H.; Doyle, J. O.; Tucker, M. J.; Levy, M. J. Larger Oocyte Cohorts Maximize Fresh IVF Cycle Birth Rates and Availability of Surplus High-Quality Blastocysts for Cryopreservation. *Reprod. Biomed. Online* **2019**, 38 (5), 711–723. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.007>.
- (3) Chen, Y.; Xu, X.; Wang, Q.; Zhang, S.; Jiang, L.; Zhang, C.; Ge, Z. Optimum Oocyte Retrieved and Transfer Strategy in Young Women with Normal Ovarian Reserve Undergoing a Long Treatment Protocol: A Retrospective Cohort Study. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2015**, 32 (10), 1459–1467. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0571-6>.
- (4) Ji, J.; Liu, Y.; Tong, X. H.; Luo, L.; Ma, J.; Chen, Z. The Optimum Number of Oocytes in IVF Treatment: An Analysis of 2455 Cycles in China. *Hum. Reprod.* **2013**, 28 (10), 2728–2734. <https://doi.org/10.1093/humrep/det303>.
- (5) Oudendijk, J. F.; Yarde, F.; Eijkemans, M. J. C.; Broekmans, F. J. M.; Broer, S. L. The Poor Responder in IVF: Is the Prognosis Always Poor? A Systematic Review. *Hum. Reprod. Update* **2012**, 18 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr037>.
- (6) Kupka, M. S.; Ferraretti, A. P.; de Mouzon, J.; Erb, K.; D’Hooghe, T.; Castilla, J. A.; Calhaz-Jorge, C.; De Geyter, C.; Goossens, V.; Strohmer, H.; et al. Assisted Reproductive Technology in Europe, 2010: Results Generated from European Registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* **2014**, 29 (10), 2099–2113. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu175>.
- (7) Devine, K.; Mumford, S. L.; Wu, M.; DeCherney, A. H.; Hill, M. J.; Propst, A. Diminished Ovarian Reserve (DOR) in the US ART Population: Diagnostic Trends Among 181,536 Cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System (SART CORS). *Fertil. Steril.* **2015**, 104 (3), 612-619.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.017>.

- (8) Keay, S. D.; Liversedge, N. H.; Mathur, R. S.; Jenkins, J. M. Assisted Conception Following Poor Ovarian Response to Gonadotrophin Stimulation. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **1997**, *104* (5), 521–527. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11525.x>.
- (9) Patrizio, P.; Vaiarelli, A.; Levi Setti, P. E.; Tobler, K. J.; Shoham, G.; Leong, M.; Shoham, Z. How to Define, Diagnose and Treat Poor Responders? Responses from a Worldwide Survey of IVF Clinics. *Reprod. Biomed. Online* **2015**, *30* (6), 581–592. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.03.002>.
- (10) Gaudineau, A.; Ehlinger, V.; Vayssière, C.; Jouret, B.; Arnaud, C.; Godeau, E. Âge à La Ménarche : Résultats Français de l'étude Health Behaviour in School-Aged Children. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* **2010**, *38* (6), 385–387. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.01.014>.
- (11) Draper, C. F.; Duisters, K.; Weger, B.; Chakrabarti, A.; Harms, A. C.; Brennan, L.; Hankemeier, T.; Goulet, L.; Konz, T.; Martin, F. P.; et al. Menstrual Cycle Rhythmicity: Metabolic Patterns in Healthy Women. *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 14568. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32647-0>.
- (12) Gougeon, A. Regulation of Ovarian Follicular Development in Primates: Facts and Hypotheses. **1996**, 35.
- (13) Mcgee, E. A.; Hsueh, A. J. W. Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles. **2000**, *21* (2), 15.
- (14) Hugues, J.-N.; Cédric-Durnerin, I. Les Protocoles « step ». *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod.* **2005**, *7* (3), 175–182.
- (15) Wallace, W. H. B.; Kelsey, T. W. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. *PLoS ONE* **2010**, *5* (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008772>.
- (16) Telfer, E. E.; McLaughlin, M. Natural History of the Mammalian Oocyte. *Reprod. Biomed. Online* **2007**, *15* (3), 288–295. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60341-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60341-0).
- (17) Mermillod, P.; Marchal, R. La maturation de l'ovocyte de mammifères. *médecine/sciences* **1999**, *15* (2), 148. <https://doi.org/10.4267/10608/1305>.
- (18) Downs, S. M. Regulation of the G2/M Transition in Rodent Oocytes. *Mol. Reprod. Dev.* **2010**, *77* (7), 566–585. <https://doi.org/10.1002/mrd.21175>.

- (19) Hansen, K. R.; Knowlton, N. S.; Thyer, A. C.; Charleston, J. S.; Soules, M. R.; Klein, N. A. A New Model of Reproductive Aging: The Decline in Ovarian Non-Growing Follicle Number from Birth to Menopause. *Hum. Reprod.* **2008**, *23* (3), 699–708. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem408>.
- (20) Broekmans, F. J.; Kwee, J.; Hendriks, D. J.; Mol, B. W.; Lambalk, C. B. A Systematic Review of Tests Predicting Ovarian Reserve and IVF Outcome. *Hum. Reprod. Update* **2006**, *12* (6), 685–718. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml034>.
- (21) ESHRE Guideline: Management of Women with Premature Ovarian Insufficiency. *Hum. Reprod.* **2016**, *31* (5), 926–937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>.
- (22) Testing and Interpreting Measures of Ovarian Reserve: A Committee Opinion. *Fertil. Steril.* **2015**, *103* (3), e9–e17. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093>.
- (23) Sharara, F. I.; Scott, R. T.; Seifer, D. B. The Detection of Diminished Ovarian Reserve in Infertile Women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1998**, *179* (3), 804–812. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70087-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70087-0).
- (24) Aboulghar, M.; Saber, W.; Amin, Y.; Aboulghar, M. M.; Serour, G.; Mansour, R. Impact of Antimüllerian Hormone Assays on the Outcomes of in Vitro Fertilization: A Prospective Controlled Study. *Fertil. Steril.* **2014**, *101* (1), 134–137. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.028>.
- (25) Fanchin, R.; Taieb, J.; Lozano, D. H. M.; Ducot, B.; Frydman, R.; Bouyer, J. High Reproducibility of Serum Anti-Müllerian Hormone Measurements Suggests a Multi-Staged Follicular Secretion and Strengthens Its Role in the Assessment of Ovarian Follicular Status. *Hum. Reprod.* **2005**, *20* (4), 923–927. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh688>.
- (26) Steiner, A. Z.; Pritchard, D.; Stanczyk, F. Z.; Kesner, J. S.; Meadows, J. W.; Herring, A. H.; Baird, D. D. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA* **2017**, *318* (14), 1367–1376. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14588>.
- (27) Scheffer, G. J.; Broekmans, F. J. M.; Bancsi, L. F.; Habbema, J. D. F.; Looman, C. W. N.; Velde, E. R. T. Quantitative Transvaginal Two- and Three-Dimensional Sonography of the Ovaries: Reproducibility of Antral Follicle Counts. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2002**, *20* (3), 270–275. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00787.x>.

- (28) Bentzen, J. G.; Forman, J. L.; Pinborg, A.; Lidegaard, Ø.; Larsen, E. C.; Friis-Hansen, L.; Johannsen, T. H.; Andersen, A. N. Ovarian Reserve Parameters: A Comparison between Users and Non-Users of Hormonal Contraception. *Reprod. Biomed. Online* **2012**, *25* (6), 612–619. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.001>.
- (29) Rosen, M. P.; Johnstone, E.; Addauan-Andersen, C.; Cedars, M. I. A Lower Antral Follicle Count Is Associated with Infertility. *Fertil. Steril.* **2011**, *95* (6), 1950-1954.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.151>.
- (30) Dewailly, D.; Andersen, C. Y.; Balen, A.; Broekmans, F.; Dilaver, N.; Fanchin, R.; Griesinger, G.; Kelsey, T. W.; La Marca, A.; Lambalk, C.; et al. The Physiology and Clinical Utility of Anti-Müllerian Hormone in Women. *Hum. Reprod. Update* **2014**, *20* (3), 370–385. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt062>.
- (31) Weenen, C. Anti-Mullerian Hormone Expression Pattern in the Human Ovary: Potential Implications for Initial and Cyclic Follicle Recruitment. *Mol. Hum. Reprod.* **2004**, *10* (2), 77–83. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah015>.
- (32) Durlinger, A.; Visser, J.; Themmen, A. Regulation of Ovarian Function: The Role of Anti-Mullerian Hormone. *Reproduction* **2002**.
- (33) La Marca, A.; Grisendi, V.; Griesinger, G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *Int. J. Endocrinol.* **2013**, *2013*. <https://doi.org/10.1155/2013/959487>.
- (34) van Disseldorp, J.; Lambalk, C. B.; Kwee, J.; Looman, C. W. N.; Eijkemans, M. J. C.; Fauser, B. C.; Broekmans, F. J. Comparison of Inter- and Intra-Cycle Variability of Anti-Mullerian Hormone and Antral Follicle Counts. *Hum. Reprod.* **2010**, *25* (1), 221–227. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep366>.
- (35) Pigny, P.; Gorisse, E.; Ghulam, A.; Robin, G.; Catteau-Jonard, S.; Duhamel, A.; Dewailly, D. Comparative Assessment of Five Serum Antimüllerian Hormone Assays for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil. Steril.* **2016**, *105* (4), 1063-1069.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.023>.
- (36) Freeman, E.; Gracia, C.; Sammel, M.; Lin, H.; Lim, L.; Straussiii, J. Association of Anti-Mullerian Hormone Levels with Obesity in Late Reproductive-Age Women. *Fertil. Steril.* **2007**, *87* (1), 101–106. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.074>.
- (37) Kallio, S.; Puurunen, J.; Ruukonen, A.; Vaskivuo, T.; Piltonen, T.; Tapanainen, J. S. Antimüllerian Hormone Levels Decrease in Women Using Combined Contraception Independently of Administration Route. *Fertil. Steril.* **2013**, *99* (5), 1305–1310. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.034>.

- (38) Dewailly, D.; Gronier, H.; Poncelet, E.; Robin, G.; Leroy, M.; Pigny, P.; Duhamel, A.; Catteau-Jonard, S. 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**, *26* (11), 3123–3129. <https://doi.org/10.1093/humrep/der297>.
- (39) Nyboe Andersen, A.; Nelson, S. M.; Fauser, B. C. J. M.; García-Velasco, J. A.; Klein, B. M.; Arce, J.-C.; Tournaye, H.; De Sutter, P.; Decler, W.; Petracco, A.; et al. Individualized versus Conventional Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization: A Multicenter, Randomized, Controlled, Assessor-Blinded, Phase 3 Noninferiority Trial. *Fertil. Steril.* **2017**, *107* (2), 387-396.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.033>.
- (40) Muttukrishna, S.; Suharjono, H.; McGarrigle, H.; Sathanandan, M. Inhibin B and Anti-Mullerian Hormone: Markers of Ovarian Response in IVF/ICSI Patients? *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2004**, *111* (11), 1248–1253. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00452.x>.
- (41) Ferraretti, A. P.; La Marca, A.; Fauser, B. C. J. M.; Tarlatzis, B.; Nargund, G.; Gianaroli, L.; on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE Consensus on the Definition of “poor Response” to Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization: The Bologna Criteria. *Hum. Reprod.* **2011**, *26* (7), 1616–1624. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>.
- (42) Gallot, V.; Berwanger da Silva, A. L.; Genro, V.; Grynberg, M.; Frydman, N.; Fanchin, R. Antral Follicle Responsiveness to Follicle-Stimulating Hormone Administration Assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) May Predict in Vitro Fertilization-Embryo Transfer Outcome. *Hum. Reprod.* **2012**, *27* (4), 1066–1072. <https://doi.org/10.1093/humrep/der479>.
- (43) 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**, *26* (7), 383–389. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9332-8>.
- (44) Broer, S. L.; Dolleman, M.; Opmeer, B. C.; Fauser, B. C.; Mol, B. W.; Broekmans, F. J. M. AMH and AFC as Predictors of Excessive Response in Controlled Ovarian Hyperstimulation: A Meta-Analysis. *Hum. Reprod. Update* **2011**, *17* (1), 46–54. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq034>.
- (45) La Marca, A.; Sighinolfi, G.; Radi, D.; Argento, C.; Baraldi, E.; Arsenio, A. C.; Stabile, G.; Volpe, A. Anti-Mullerian Hormone (AMH) as a Predictive Marker in Assisted Reproductive Technology (ART). *Hum. Reprod. Update* **2010**, *16* (2), 113–130. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp036>.

- (46) Hendriks, D. J.; Mol, B.-W. J.; Bancsi, L. F. J. M. M.; te Velde, E. R.; Broekmans, F. J. M. Antral Follicle Count in the Prediction of Poor Ovarian Response and Pregnancy after in Vitro Fertilization: A Meta-Analysis and Comparison with Basal Follicle-Stimulating Hormone Level. *Fertil. Steril.* **2005**, *83* (2), 291–301. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.10.011>.
- (47) Genro, V. K.; Grynberg, M.; Scheffer, J. B.; Roux, I.; Frydman, R.; Fanchin, R. Serum Anti-Mullerian Hormone Levels Are Negatively Related to Follicular Output RaTe (FORT) in Normo-Cycling Women Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation. *Hum. Reprod.* **2011**, *26* (3), 671–677. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq361>.
- (48) Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology; Balaban, B.; Brison, D.; Calderon, G.; Catt, J.; Conaghan, J.; Cowan, L.; Ebner, T.; Gardner, D.; Hardarson, T.; et al. The Istanbul Consensus Workshop on Embryo Assessment: Proceedings of an Expert Meeting. *Hum. Reprod.* **2011**, *26* (6), 1270–1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>.
- (49) Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles - Maturitas [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(98\)00069-3/pdf](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(98)00069-3/pdf)
- (50) Zhang, N.; Hao, C.-F.; Zhuang, L.-L.; Liu, X.-Y.; Gu, H. F.; Liu, S.; Chen, Z.-J. Prediction of IVF/ICSI Outcome Based on the Follicular Output Rate. *Reprod. Biomed. Online* **2013**, *27* (2), 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.04.012>.
- (51) Hassan, A.; Kotb, M.; AwadAllah, A.; Wahba, A.; Shehata, N. Follicular Output Rate Can Predict Clinical Pregnancy in Women with Unexplained Infertility Undergoing IVF/ICSI: A Prospective Cohort Study. *Reprod. Biomed. Online* **2017**, *34* (6), 598–604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.004>.
- (52) Rehman, R.; Mustafa, R.; Baig, M.; Arif, S.; Hashmi, M. F. Use of Follicular Output Rate to Predict Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome. *Int. J. Fertil. Steril.* **2016**, *10* (2), 169–174.
- (53) Revelli, A.; Biasoni, V.; Gennarelli, G.; Canosa, S.; Dalmaso, P.; Benedetto, C. IVF Results in Patients with Very Low Serum AMH Are Significantly Affected by Chronological Age. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2016**, *33* (5), 603–609. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0675-7>.
- (54) Barrenetxea, G.; García-Velasco, J. A.; Aragón, B.; Osset, J.; Brosa, M.; López-Martínez, N.; Coroleu, B. Comparative Economic Study of the Use of Corifollitropin Alfa and Daily RFSH for Controlled Ovarian Stimulation in Older Patients: Cost-Minimization Analysis Based on the PURSUE Study. *Reprod. Biomed. Soc. Online* **2018**, *5*, 46–59. <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2018.01.001>.

- (55) Domar, A. D.; Rooney, K.; Hacker, M. R.; Sakkas, D.; Dodge, L. E. Burden of Care Is the Primary Reason Why Insured Women Terminate In Vitro Fertilization Treatment. *Fertil. Steril.* **2018**, *109* (6), 1121–1126. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.02.130>.
- (56) Nasser, A.; Mukherjee, T.; Grifo, J. A.; Noyes, N.; Krey, L.; Copperman, A. B. Elevated Day 3 Serum Follicle Stimulating Hormone and/or Estradiol May Predict Fetal Aneuploidy. *Fertil. Steril.* **1999**, *71* (4), 715–718. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00525-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00525-1).
- (57) Silberstein, T.; MacLaughlin, D. T.; Shai, I.; Trimarchi, J. R.; Lambert-Messerlian, G.; Seifer, D. B.; Keefe, D. L.; Blazar, A. S. Müllerian Inhibiting Substance Levels at the Time of HCG Administration in IVF Cycles Predict Both Ovarian Reserve and Embryo Morphology. *Hum. Reprod.* **2006**, *21* (1), 159–163. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei270>.
- (58) Morin, S. J.; Patounakis, G.; Juneau, C. R.; Neal, S. A.; Scott, R. T.; Seli, E. Diminished Ovarian Reserve and Poor Response to Stimulation in Patients <38 Years Old: A Quantitative but Not Qualitative Reduction in Performance. *Hum. Reprod.* **2018**, *33* (8), 1489–1498. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey238>.
- (59) Wallach, E. E.; Allen, N. C.; Herbert, C. M.; Maxson, W. S.; Rogers, B. J.; Diamond, M. P.; Wentz, A. C. Intrauterine Insemination: A Critical Review. *Fertil. Steril.* **1985**, *44* (5), 569–580. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)48969-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)48969-7).
- (60) Ombelet, W.; Puttemans, P.; Bosmans, E. Intrauterine Insemination: A First-Step Procedure in the Algorithm of Male Subfertility Treatment. *Hum. Reprod.* **1995**, *10* (suppl 1), 90–102. https://doi.org/10.1093/humrep/10.suppl_1.90.
- (61) La Marca, A.; Giulini, S.; Tirelli, A.; Bertucci, E.; Marsella, T.; Xella, S.; Volpe, A. Anti-Müllerian Hormone Measurement on Any Day of the Menstrual Cycle Strongly Predicts Ovarian Response in Assisted Reproductive Technology. *Hum. Reprod.* **2007**, *22* (3), 766–771. <https://doi.org/10.1093/humrep/del421>.
- (62) Kailasam, C. Defining Poor Ovarian Response during IVF Cycles, in Women Aged <40 Years, and Its Relationship with Treatment Outcome. *Hum. Reprod.* **2004**, *19* (7), 1544–1547. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh273>.
- (63) Nicopoulos, J. D. M.; Abdalla, H. Poor Response Cycles: When Should We Cancel? Comparison of Outcome between Egg Collection, Intrauterine Insemination Conversion, and Follow-up Cycles after Abandonment. *Fertil. Steril.* **2011**, *95* (1), 68–71. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.030>.
- (64) Pu, D.; Wu, J.; Liu, J. Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Poor Ovarian Responders Undergoing IVF. *Hum. Reprod.* **2011**, *26* (10), 2742–2749. <https://doi.org/10.1093/humrep/der240>.

- (65) Baker, V. L.; Brown, M. B.; Luke, B.; Smith, G. W.; Ireland, J. J. Gonadotropin Dose Is Negatively Correlated with Live Birth Rate: Analysis of over 650,000 ART Cycles. *Fertil. Steril.* **2015**, *104* (5), 1145-52.e1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1151>.
- (66) Berkkanoglu, M.; Ozgur, K. What Is the Optimum Maximal Gonadotropin Dosage Used in Microdose Flare-up Cycles in Poor Responders? *Fertil. Steril.* **2010**, *94* (2), 662–665. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.027>.
- (67) Sifer, C. Y A-t-Il Un Intérêt de Cumuler Les Ovocytes Chez Les Femmes En Insuffisance Ovarienne ? Oui. *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie* **2017**, *45* (3), 180–182. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.01.013>.
- (68) Gronier, H.; Sonigo, C.; Bringer, S.; Cedrin-Durnerin, I.; Hugues, J.-N.; Grynberg, M. Y a-t-il un intérêt à cumuler les ovocytes chez les femmes en insuffisance ovarienne ? Non. *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie* **2017**, *45* (3), 183–184. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.01.014>.
- (69) La Marca, A.; Sighinolfi, G.; Argento, C.; Grisendi, V.; Casarini, L.; Volpe, A.; Simoni, M. Polymorphisms in Gonadotropin and Gonadotropin Receptor Genes as Markers of Ovarian Reserve and Response in in Vitro Fertilization. *Fertil. Steril.* **2013**, *99* (4), 970-978.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.086>.
- (70) Alviggi, C.; Guadagni, R.; Conforti, A.; Coppola, G.; Picarelli, S.; De Rosa, P.; Vallone, R.; Strina, I.; Pagano, T.; Mollo, A.; et al. Association between Intrafollicular Concentration of Benzene and Outcome of Controlled Ovarian Stimulation in IVF/ICSI Cycles: A Pilot Study. *J. Ovarian Res.* **2014**, *7*, 67. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-67>.
- (71) Mahalingaiah, S.; Missmer, S. A.; Maity, A.; Williams, P. L.; Meeker, J. D.; Berry, K.; Ehrlich, S.; Perry, M. J.; Cramer, D. W.; Hauser, R. Association of Hexachlorobenzene (HCB), Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) with in Vitro Fertilization (IVF) Outcomes. *Environ. Health Perspect.* **2012**, *120* (2), 316–320.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1103696>.
- (72) Bloom, M. S.; Fujimoto, V. Y.; Storm, R.; Zhang, L.; Butts, C. D.; Sollohub, D.; Jansing, R. L. Persistent Organic Pollutants (POPs) in Human Follicular Fluid and in Vitro Fertilization Outcomes, a Pilot Study. *Reprod. Toxicol.* **2017**, *67*, 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.01.004>.
- (73) Appasamy, M.; Jauniaux, E.; Serhal, P.; Al-Qahtani, A.; Groome, N. P.; Muttukrishna, S. Evaluation of the Relationship between Follicular Fluid Oxidative Stress, Ovarian Hormones, and Response to Gonadotropin Stimulation. *Fertil. Steril.* **2008**, *89* (4), 912–921.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.034>.

- (74) Cohen, J.; Chabbert-Buffet, N.; Darai, E. Diminished Ovarian Reserve, Premature Ovarian Failure, Poor Ovarian Responder—a Plea for Universal Definitions. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2015**, 32 (12), 1709–1712. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0595-y>.
- (75) Humaidan, P.; Alviggi, C.; Fischer, R.; Esteves, S. C. The Novel POSEIDON Stratification of ‘Low Prognosis Patients in Assisted Reproductive Technology’ and Its Proposed Marker of Successful Outcome. *F1000Research* **2016**, 5. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10382.1>.
- (76) Haahr, T.; Esteves, S. C.; Humaidan, P. Individualized Controlled Ovarian Stimulation in Expected Poor-Responders: An Update. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* **2018**, 16. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0342-1>.

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : CARON

Prénom : Arthur Philéas

Titre du mémoire / thèse : Impact du FORT (Follicular Output Rate) sur les résultats des FIV/ICSI chez les patientes présentant un taux d'AMH bas.

Mots-clés : AMH, CFA, FIV, Follicule, FORT, ICSI, Ovocyte, Réserve ovarienne, Stimulation ovarienne.

Introduction : Il a été démontré récemment que le follicular output rate (FORT) (défini par le rapport entre le nombre de follicules pré-ovulatoires et le compte folliculaire antral) était associé à de meilleures chances de succès en assistance médicale à la procréation (AMP) chez des femmes présentant des cycles réguliers ou une infertilité idiopathique. La prise en charge des patientes avec une réserve ovarienne diminuée reste encore un challenge en AMP car la stimulation ovarienne contrôlée est moindre dans ce cas (dont la résultante sera un nombre plus faible d'ovocytes matures exploitables). Nous avons cherché à déterminer si le FORT pouvait aussi être prédictif des chances de grossesse chez ces patientes.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective qui concerne 252 cycles de FIV/ICSI réalisés au CHU de Lille entre janvier 2016 et septembre 2018 chez les femmes présentant une baisse de réserve ovarienne définie par un dosage d'hormone antimüllérienne ≤ 8 pmol/L. Nous avons séparé les 252 cycles en 3 groupes distincts en fonction de la valeur du FORT : si la valeur était en dessous du 33^{ème} percentile (≤ 50 %, FORT bas, n = 98), entre le 33^{ème} et le 66^{ème} percentile (51 - 78 %, FORT intermédiaire, n = 71), ou au-delà du 67^{ème} percentile (≥ 79 %, FORT haut, n = 83).

Résultats : Nous avons mis en évidence qu'une augmentation du FORT s'accompagnait d'une augmentation du taux de grossesse clinique (9,2 %, 16,9 % et 21,7 % dans le groupe FORT bas, intermédiaire et haut respectivement, p = 0,0494). L'analyse multivariée a montré que le nombre de follicules pré-ovulatoires est en revanche le seul paramètre prédictif de la survenue d'une grossesse (p = 0,04). Par ailleurs, chez les femmes ayant obtenu au moins 5 follicules pré-ovulatoires, le taux de grossesse clinique semblait meilleur (mais sans atteindre la significativité statistique) lorsque le FORT était plus élevé (9,3 % dans le groupe FORT bas, versus 24,6 % dans le groupe FORT haut, p = 0,11).

Conclusion : Chez les femmes ayant une baisse de réserve ovarienne, le nombre de follicules pré-ovulatoires est le paramètre essentiel à prendre en compte dans le choix de poursuivre le cycle ou d'annuler la tentative. Néanmoins, le FORT (en complément du nombre de follicules pré-ovulatoires) semble aussi être un paramètre pertinent afin d'évaluer les chances de grossesse par cycle.

Membres du jury :

Président : Pr. Brousseau Thierry.

Assesseurs : Pr. Catteau-Jonard Sophie,
Dr. Leroy-Martin Brigitte,
Dr. Mitchell Valérie.

Directeur de thèse : Dr. Barbotin Anne Laure.