

Évaluation de l'impact d'une discordance entre hormone anti-müllerienne et compte des follicules antraux sur la compétence ovocytaire en FIV ICSI

Laura Cita

▶ **To cite this version:**

Laura Cita. Évaluation de l'impact d'une discordance entre hormone anti-müllerienne et compte des follicules antraux sur la compétence ovocytaire en FIV ICSI. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02572505

HAL Id: dumas-02572505

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02572505

Submitted on 13 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

ÉVALUATION DE L'IMPACT D'UNE DISCORDANCE ENTRE HORMONE ANTI-MÜLLERIENNE ET COMPTE DES FOLLICULES ANTRAUX SUR LA COMPÉTENCE OVOCYTAIRE EN FIV ICSI

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Laura CITA

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTE DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 02/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :
Madame le Professeur Pascale HOFFMANN (directrice de thèse)

Membres :
Monsieur le Professeur Olivier CHABRE
Madame le Professeur Sylvianne HENNEBICQ
Madame le Docteur Laure VILLARET

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Médecine

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologique Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	**POLOSAN Mircea**	**Psychiatrie d'adultes**
PU-PH	**PONS Jean-Claude**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**RAMBEAUD Jean-Jacques**	**Urologie**
PU-PH	**RAY Pierre**	**Biologie et médecine du développement et de la reproduction**
MCU-PH	**RENDU John**	**Biochimie et Biologie Moléculaire**
MCU-PH	**RIALLE Vincent**	**Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**RIGHINI Christian**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**ROMANET Jean Paul**	**Ophtalmologie**
PU-PH	**ROSTAING Lionel**	**Néphrologie**
MCU-PH	**ROUSTIT Matthieu**	**Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie**
MCU-PH	**ROUX-BUISSON Nathalie**	**Biochimie, toxicologie et pharmacologie**
MCU-PH	**RUBIO Amandine**	**Pédiatrie**
PU-PH	**SARAGAGLIA Dominique**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
MCU-PH	**SATRE Véronique**	**Génétique**
PU-PH	**SAUDOU Frédéric**	**Biologie Cellulaire**
PU-PH	**SCHMERBER Sébastien**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**SCOLAN Virginie**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**SEIGNEURIN Arnaud**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**STAHL Jean-Paul**	**Maladies infectieuses, maladies tropicales**
PU-PH	**STANKE Françoise**	**Pharmacologie fondamentale**
MCU-PH	**STASIA Marie-José**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**STURM Nathalie**	**Anatomie et cytologie pathologiques**
PU-PH	**TAMISIER Renaud**	**Physiologie**
PU-PH	**TERZI Nicolas**	**Réanimation**
MCU-PH	**TOFFART Anne-Claire**	**Pneumologie**
PU-PH	**TONETTI Jérôme**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**TOUSSAINT Bertrand**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**VANZETTO Gérald**	**Cardiologie**
PU-PH	**VUILLEZ Jean-Philippe**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**WEIL Georges**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**ZAOUI Philippe**	**Néphrologie**
PU-PH	**ZARSKI Jean-Pierre**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Table des matières

REMERCIEMENTS 8
LISTE DES ABRÉVIATIONS : 14
LISTE DES FIGURES 15
LISTE DES TABLEAUX 15
LISTE DES GRAPHIQUES 16
PARTIE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES 17
I. GÉNÉRALITES 17
1) L'ÂGE 18
2) LE COMPTE DES FOLLICULE ANTRAUX 20
3) L'HORMONE ANTI-MÜLLERIENNE 21
a. Généralités 21
b. Rôle physiologique dans la folliculogénèse et la stéroïdogénèse 21
c. Evolution selon l'âge chez la femme 23
d. AMH et évaluation de la réserve ovarienne 24
III. LA QUALITÉ OVOCYTAIRE 24
PARTIE II - ÉTUDE CLINIQUE : ÉVALUER L'IMPACT D'UNE DISCORDANCE ENTRE L'AMH ET LE CFA SUR LA COMPÉTENCE OVOCYTAIRE CHEZ LES PATIENTES INFERTILES BÉNÉFICIANT D'UNE FIV ICSI 26
I. INTRODUCTION 26
II. MATÉRIEL ET METHODES 27
1) TYPE D'ÉTUDE 27
2) SÉLECTION DE LA POPULATION 27
3) TRAITEMENT DES DONNÉES 28
4) PROTOCOLE DE STIMULATION OVARIENNE 29
5) RECUEIL DE DONNÉES 30
6) ANALYSES STATISTIQUES 31
III. RÉSULTATS 32
1) ANALYSE DESCRIPTIVE 32
a. Sélection de la population 32
b. Caractéristiques démographiques 32
c. Caractéristiques de la stimulation 34
2) ANALYSE GLOBALE DES RÉSULTATS DE LA FIV ICSI 37
a. Critères de compétence ovocytaire 39
b. Nombre de zygotes 41
c. Nombre d'embryons transférés 44
d. Nombre d'embryons congelés 45

e. Nombre d'embryons utiles 46
2) ANALYSES DES RATIOS 46
a. Embryons clivés et utiles par ovocytes matures 46
b. Taux de grossesse et d'implantation 47
IV. DISCUSSION 48
V. CONCLUSION 54
VI. BIBLIOGRAPHIE : 57

REMERCIEMENTS

À la présidente du jury,

Madame le Professeur Pascale Hoffman,

Je vous remercie très sincèrement pour votre écoute, vos précieux conseils et la bienveillance dont vous faites preuve en toute circonstance. Merci de m'avoir épaulé toutes ces années et surtout d'avoir encourager et soutenu la cause de la gynécologie médicale actuellement en mal d'amour ! Grâce à vous, je peux aujourd'hui m'épanouir pleinement dans mon métier et participer à mon tour à la défense de cette spécialité si précieuse à mes yeux et ceux des femmes.

Aux membres du jury,

Madame le Dr Laure Villaret,

Je suis très heureuse que tu aies accepté de faire partie de ce jury de thèse et je t'en remercie du fond du cœur ! Merci pour ta gentillesse, ta douceur et ta bonne humeur durant ce semestre en AMP. Ta disponibilité a grandement contribué à me faire découvrir la prise en charge de l'infertilité et confirmé mon choix dans la poursuite de cette spécialisation.

Monsieur le Professeur Olivier Chabre,

Je tiens tout d'abord à vous remercier grandement pour ce semestre en endocrinologie qui m'a passionné au point de songer à faire un droit au remord. Mais la gynécologie a eu raison de moi ! Merci pour votre écoute, votre gentillesse et surtout votre pédagogie qui rend ce stage si enthousiasmant. Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Madame le Professeur Sylviane Hennebicq,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'évaluer ce travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon respect le plus sincère et de ma profonde reconnaissance.

À mes maîtres de stages

À Beryl, Françoise et Martine,

Quelle chance et honneur j'ai eu de pouvoir être formée et travailler à vos côtés ! Il n'y a pas un jour où je ne pense pas à l'une de vous. Merci infiniment de m'avoir fait confiance et d'avoir partagé votre savoir. C'était une expérience professionnelle et humaine que je n'oublierai jamais. C'est grâce à vous trois, que j'ai véritablement découvert le métier de gynécologue médicale me convaincant sans aucun doute que j'ai fait le bon choix. Plus qu'un simple stage, un véritable partage et apprentissage de la vie à vos côtés. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et m'apportez encore !

Aux gynécologues et sages-femmes de la Clinique Mutualiste

Merci à tous pour votre gentillesse et votre disponibilité. J'ai appris l'obstétrique grâce à vous dans une ambiance chaleureuse et familiale. L'idée d'un droit au remord en obstétrique m'a même traversé l'esprit ! Merci pour votre confiance et surtout votre reconnaissance. Ne changez rien, vous êtes parfait !

À la PMA Grenobloise et Toulousaine

Je tiens à remercier toute l'équipe d'AMP Grenobloise : **Camille, Laure, Andréa, Pr Hoffmann, Thomas** (pour avoir été au top du top dans les débuts houleux de cette thèse !) **et Eve,** les sages-femmes qui ont participé à me conforter dans le choix de cette voie.

Merci à **Maryline** !! Toujours disponible et là pour nous durant ce semestre. Ça a été un vrai bonheur de travailler à tes côtés, surtout avec tes expressions improbables qui nous ont bien fait rire avec Alex.

Merci à toute l'équipe d'AMP Toulousaine : médecins, infirmières et sages-femmes qui ont fait de mon retour dans ma ville de cœur un véritable bonheur ! Merci tout particulièrement au **Dr Lesourd** qui m'a accueilli dans son service comme sa propre interne et m'a donné la chance de faire partie intégrante de l'équipe en tant qu'Assistante Spécialisée. **Célia,** merci pour ta bienveillance, ta réactivité et ta présence durant ces derniers moments de stress intenses !

À mes co-internes,

Aux Gynéco Med :

Jessica, tu m'as motivé pour venir me perdre dans le Dauphiné et je t'en remercie grandement ! Je ne regrette rien ! On n'a jamais eu le plaisir d'être co-interne mais je suis sûre qu'on se serait bien marrées. Merci pour ta disponibilité durant toutes ces années. Je te

souhaite une bonne installation avec Béryl (vous allez être au top !) et plein de belles choses avec ta petite famille !

Florence et Juliette : la fine et jeune équipe de Gynécologie Médicale Grenobloise. Je vous souhaite un aussi bel internat que le mien ! Ne lâchez rien, force et honneur à la GM !!

Aux Gynéco Obst :

Merci à tous ceux que j'ai croisé durant mon internat qui m'ont accueilli comme l'une des leur ! **Sophie et Anna** pour ce semestre au pays de Bisounours de la Mut'. **Julia** pour m'avoir aiguillé de ta « grande » expérience durant mon second petit semestre au CHU ^^. **Julie** pour ta douceur et ta zen attitude à toute épreuve. **Dédé**, la reine des potins, on s'est bien marrées affalées sur ce petit canapé bien confortable en goûtant à peu près à toutes les heures (enfin surtout moi !). **Alexandra,** merci pour ce super semestre en AMP, musique à balle, à préparer notre mémoire de DIU d'écho que l'on n'a pas eu !! Avec tout ce qu'on a mangé, je ne sais pas comment on a fait pour pas devenir obèse !

Meryam, ces dernières semaines ont été intenses en émotions ! Le destin nous joue parfois de sacrés tours mais je suis certaine que cela est pour un avenir bien meilleur. T'es une badass, tu vas tout déchirer.

Camille, mon infirmière préférée de tous les temps ☺. On s'est quand même bien trouvées ^^ Ton sens de l'humour inégalable et ta franchise au couteau m'ont fait passer plus d'un fou rire ! Maintenant que je suis une grande avec pleeeein de vacances, je viendrai enfin voir ton Grand Jura !

Aux endocs :

Manon et **Pauline :** resteront solennellement gravés ces après-midi « courriers » musique à balle dans notre petit cagibi avec vue sur la montagne !

Aux Toulousaines :

Merci les poulettes pour ce super semestre et de votre compréhension ces dernières semaines! Grâce à vous, mon retour à Toulouse a été au top niveau (sauf pour les bips) ! **Alice**, reine de la râlerie, bad ass au cœur chamallow et surtout future co-assistante, un bonheur d'avoir travaillé à tes côtés, je sens qu'on va bien s'ambiancer 😊. **Marion** ma bichette tête en l'air, la douceur incarnée, reste comme tu es car tu es parfaite. Aya Nakam…euh **Nadia**, ta personnalité détonne avec ton CV long comme le bras, digne d'un universitaire et ça fait du bien !! Merci pour ta bonne humeur contagieuse. Et pour finir en beauté, j'ai qu'une chose à vous dire : « Que ça claque !! ».

À ma famille,

À ma maman,

Merci du fond du cœur pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ton amour et ton soutien inconditionnel. Si j'en suis là aujourd'hui c'est avant tout grâce à toi et le dévouement dont tu as fait preuve envers tes enfants. Merci d'avoir su trouver les bons mots à chaque coup de blues. Pardon pour toutes ces périodes d'inquiétudes que tu as vécus comme les tiennes (pour pas dire « pire » que les tiennes »). Tout va toujours mieux grâce à toi maman, je t'aime.

À mon papa,

Merci Papa pour toutes ces années de soutien, et Dieu sait que c'était long ! Comme on dit loin des yeux mais près du cœur ; malgré les kilomètres, tu as toujours été là pour moi et je sais que tu le seras toujours. Je t'aime.

À mon frère et mon neveu,

Merci frérot pour ton regard plein de fierté qui me pousse toujours plus haut et me motive pour donner le meilleur de moi-même. Merci à mon neveu d'amour, le plus beau du monde, le plus gentil de tous les neveux de l'univers, de trouver sa Tatie si exceptionnelle et surtout de le clamer haut et fort =D. Ça fait toujours du bien à l'égo, y compris venant d'un enfant de 7 ans à qui on vient d'acheter un LEGO Technique®. Je vous adore.

À Didier,

Mon deuxième papa depuis plus de 20 ans (ça rajeunit pas hein ?) ! Merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces études qui n'en finissent pas !

À mes Taties, Tontons, Cousins et Cousines

Merci à tous pour votre bienveillance et votre soutien durant… toute ma vie finalement ! Je ne peux pas tous vous citez, trop nombreux que vous êtes ! Mais en cet instant j'ai une pensée pour chacun de vous. D'avoir pris le large m'a permis de me rendre compte à quel point la famille est importante et surtout à quel point ça manque ! Remerciement tout particulier à mes 2 mamans de substitution : ma Tatie Odile d'amour d'avoir été là pour moi, pour nous… et de continuer à être là. Également à ma Tatie Martine chérie pour sa présence, ces encouragements et son affection sans faille. Merci à vous deux du fond du cœur pour votre soutien sans faille.

À mes amies,

À Alexandra,

Ma Jamie, « qu'auraient-été ces années de lycée sans toi ? » Non, pas de plagiat pour les remerciements, ça craint ! Mais c'est tellement vrai... Alors tout simplement, merci d'être toi, ma copine de lycée et ma copine de médecine, ma copine des jours où ça va et ma copine des jours où ça ne va pas : mon amie, mon amie de tous les jours et surtout pour toujours! Merci pour ces fous rires, ces soirées d'anthologies, les relectures de thèse…. Et surtout de ton soutien et ta présence infaillible à mes côtés. <3

À Elsa et Lucia

Que de souvenirs et de moments mémorables partagés ensemble... Des soirées scandaleuses aux aprems pyjamas-film, du rire aux larmes, sans oublier cette parenthèse inoubliable en Asie, nous avons passé une des périodes les plus importantes de notre vie ensemble. Je suis heureuse que vous fassiez partie de ma vie, et d'avoir partagé ces moments si précieux à vos côtés (et ce n'est pas fini !!!). Je vous aime fort !

Ma Zaza, quand je pense à toi, j'éprouve une grande fierté (et pas uniquement lors des moments « boom boom short » et déhancher sulfureux !). Comme si ma petite sœurette avait grandi et était devenue une femme accomplie (en plus d'être un canon de beauté !) ! Donc je te le dis, je suis fière de toi, fière de l'honneur que tu me fais d'être témoin de ton mariage et fière d'être ton amie.

Lulu, t'es la personne à la fois la plus fleur bleue et la plus forte que je connaisse. Toujours de bonne humeur, un véritable bout en train qui, j'ai l'impression, ne flanche jamais (y compris à H-6 des partiels sans avoir ouvert un livre) ! Je t'admire pour cette capacité à faire face à toute épreuve. Ta fidélité inébranlable et ton sens de l'amitié font de toi une amie inestimable à mes yeux.

À Sophie et Alizée

Ici, c'est le clan des mariées ! Mais quelles mariées ! Les plus belles, les plus cool, celles qui n'ont pas changé… Celles avec qui tout à l'air simple. Les filles, je pense que tout simplement que vous êtes mes modèles. C'est vrai ! Tout vous réussit, mais c'est surtout bien mérité ! Merci pour tous ces moments partagés entre Paris et Toulouse, toutes ces soirées dont certaines absolument déraisonnables, pour ces EVJF de folies et ces mariages pleins d'amours (qui donnent quand même un peu envie de se marier ! #messagesubluminal).

Aux copains de Julien qui sont maintenant les miens :

Beeloo et Martin : Ça y est les copains, this is the end !!! Merci infiniment pour ces derniers mois. Mieux qu'un hôtel de luxe, je ne pourrai jamais assez vous remercier de ce que vous avez fait pour moi, pour nous. Je m'excuse de ne pas avoir été une coloc' très fun, j'espère que je pourrai me faire pardonner avec de bonnes raclettes cette hiver !

Merci à Greg, sans qui cette thèse n'aurait pas pu être terminer dans les temps… Merci pour ta disponibilité et la rapidité avec laquelle tu m'as fait les statistiques from Australia, with jet lag, a wife, 2 children and a dog… Tu en es presque énervant !

A Guigui et Gathou pour tous ces bons moments partages et surtout ceux à venir !

À Julien,

Sache que je te suis infiniment reconnaissante de tout ce que tu as fait pour moi et notre couple depuis ces années et que tu es la personne la plus importante à mes yeux, mon avenir, mon amour.

Merci pour ton soutien fidèle et ton amour quotidien.

Merci de m'avoir suivi au pays de la raclette et du ski sans émettre une once de doute.

Merci d'avoir supporté et apaisé mes angoisses depuis plus de 6 ans avec patience et zen-attitude digne d'un maître yogi.

Merci pour tous ces soirs où je suis rentrée avec un dîner TopChef qui m'attendait.

Merci d'avoir pris soins de moi, de tes attentions et ta tendresse.

Merci d'avoir toujours été là pour moi (et d'être toujours là !).

Merci pour cette vie à deux et celle à venir.

Merci d'être toi, je t'aime.

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AMH : Hormone anti-müllerienne

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ARNm : Acide Ribo-Nucléique messager

BHCG : Bêta Hormone Chorionique gonadotrope

CFA : Compte des Follicules Antraux

DPI : Diagnostic Pré-Implantatoire

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone

ICSI : Injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde

IMC : Indice de Masse Corporelle

LH : Hormone Lutéinisante

NS : Non Significatif

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Diminution quantitative (ligne continue) et qualitative (pointillé) du pool de follicule ovarien supposant une altération de la fertilité en fonction de l'âge (8)..... 19

Figure 2 - Augmentation du taux de fausse couche avec l'âge (14)..... 20

Figure 3 - Action régulatrice de l'AMH sur l'ovaire. L'AMH inhibe le recrutement initial et inhibe l'effet stimulant de la FSH sur la croissance folliculaire (41)..... 22

Figure 4 - Évolution des taux plasmatiques d'AMH au cours de la vie de la femme (6)..... 24

Figure 5 - Flowchart 2 reprenant les étapes de sélection des patientes et leur répartition dans chaque groupe C+, C-, dAMHsup et dCFAsup. 32

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Caractéristiques démographiques..... 33

Tableau Ia - Comparaison des caractéristiques démographiques entre les groupes, moyennes et écarts types. 34

Tableau II - Caractéristiques de la stimulation..... 35

Tableau IIa - Comparaison des caractéristiques de la stimulation entre les groupes, moyennes et écarts types 35

Tableau IIb - Comparaison du groupe C - aux groupes discordants. 36

Tableau IIc - Comparaison du groupe C + aux groupes discordants. 36

Tableau IId - Comparaison des groupes discordants 37

Tableau III - Résultats de la FIV ICSI 38

Tableau IV - Absence d'ovocytes retenus 40

Tableau IVa - Absence d'ovocyte retenus : comparaisons entre les groupes..... 40

Tableau V - Nombres d'embryons clivés : Comparaison entre les groupes..... 43

Tableau VI - Absence de zygotes et embryons clivés : Comparaison entre les groupes..... 44

Tableau VII - Nombre moyen d’embryons congelés : Comparaison entre les groupes..... 46

Tableau VIII - Taux d’implantation et de grossesse par transfert 48

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Nombre moyen d’ovocytes matures recueillis. 39

Graphique 2 : Répartition de la variable "inférieur ou égal à 4 ovocytes recueillis" 41

Graphique 3 : Répartition des taux de fécondation..... 41

Graphique 4 : Nombre moyen de zygotes 42

Graphique 5 : Nombre moyen d'embryons clivés 42

Graphique 5bis - Pourcentage d'absence de zygotes et d'embryons clivés 44

Graphique 6 - Nombre d'embryons transférés..... 45

Graphique 7 - Nombre moyen d'embryons congelés..... 46

Graphique 8 - Ratios des embryons clivés et utiles par ovocytes matures 47

PARTIE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES

I. GÉNÉRALITES

Les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) sont en plein essor et plus de 95 000 tentatives de Fécondation In Vitro (FIV) sont réalisées chaque année en France (1). Cependant, selon l'Agence de biomédecine, le taux de grossesse suite au transfert d'un embryon frais n'est que de 23,5%. Même si l'on estime qu'il est proche du taux d'implantation en fertilité spontanée, ce taux reste insuffisant pour les couples infertiles étant donné la lourdeur de la procédure, des traitements hormonaux et l'impact psychologique de chaque tentative.

La technique de FIV nécessite une étape cruciale de stimulation ovarienne par un traitement hormonal à base de gonadotrophines exogènes afin d'obtenir une réponse ovarienne adéquate.

La capacité d'une patiente à répondre à la stimulation dépend de sa réserve ovarienne(2,3). Cette dernière correspond au stock de follicules déterminé et fixé avant la naissance. Le pool folliculaire diminue progressivement avec l'âge, avec une accélération de cette décroissance vers l'âge de 35 ans, jusqu'à devenir nul à la ménopause [Figure 1] (4–6). Chaque mois, en cycle spontanée, une cohorte de follicule débute sa croissance mais un seul termine sa maturation - le follicule dominant - au sein duquel se trouve un ovocyte mature acquérant la capacité d'être fécondé. L'objectif d'une stimulation ovarienne en vue d'une FIV est de favoriser le développement simultané de plusieurs follicules afin d'amener à maturation un plus grand nombre d'ovocytes que naturellement. Ces derniers seront recueillis par ponction écho-guidée par voie trans-vaginale et mis en fécondation afin de multiplier les chances d'obtenir plusieurs embryons et aboutir à une grossesse.

En AMP et particulièrement en FIV, l'évaluation de la réserve ovarienne est donc primordiale car elle permet de prédire la réponse ovarienne au traitement de stimulation (7,8). Elle aide le praticien à évaluer le pronostic d'un couple en FIV, à adapter le traitement de stimulation et informer sur les chances de succès. C'est vers la fin des années 1980 qu'apparaît cette notion

de réserve ovarienne avec l'objectif d'améliorer la réponse aux traitements de stimulation et les chances de grossesse. L'évaluation de cette réserve comprenait historiquement des dosages biochimiques statiques et dynamiques ainsi qu'une échographie pelvienne ovarienne en début de cycle. Aujourd'hui les marqueurs les plus utilisés en pratique clinique sont le taux sérique d'hormone folliculo-stimulante (FSH) au 3ème jour du cycle, la concentration plasmatique d'hormone anti-müllerienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA) (9).

Un des objectifs de l'évaluation de la réserve ovarienne en AMP est d'identifier les patientes infertiles susceptibles d'avoir une mauvaise réponse à la stimulation et donc moins de chance d'obtenir une grossesse(10,11). En FIV, son appréciation permet également de repérer et prévenir les patientes à risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne qui est une complication iatrogène grave, pouvant menacer le pronostic vital (7,12). L'évaluation de la réserve ovarienne contribue ainsi à l'obtention d'une stimulation ovarienne plus sûre mais aussi à donner aux couples infertiles une idée plus réaliste de leurs chances de concevoir.

II. LES MARQUEURS DE LA RÉSERVES OVARIENNE

1) L'ÂGE

L'âge est le facteur principal de diminution physiologique et progressive de la réserve ovarienne [Figure 1] (4–6). Il est non seulement déterminant pour la fertilité spontanée de la femme, mais également prédictif de la réponse ovarienne à la stimulation et donc des résultats en FIV (7,8,11). En plus d'être associé à une diminution de la fertilité spontanée, il est clairement établi par la communauté scientifique que l'âge est lié à un taux d'implantation (13) et de grossesse plus faible (14), suggérant une perte de qualité des ovocytes [Figure 5] (15,16). Cette perte de qualité ovocytaire se traduit par un taux d'aneuploïdie augmenté (17) directement lié à un taux de fausse couche plus important [Figure 6] (18).

Cependant, il y a une variabilité inter-individuelle de la réserve ovarienne et, par conséquent, dans les réponses à la stimulation y compris au sein d'un groupe de femmes du même âge (10,19). Ceci nécessite l'implication d'autres marqueurs permettant l'appréciation de cette réserve.

Depuis des années, de nombreuses études essaient de trouver et d'évaluer quels indicateurs autre que l'âge seraient plus représentatifs de la réserve ovarienne et surtout de la réponse à

la stimulation (20–22). Le CFA évalué en échographie pelvienne et la concentration plasmatique d'AMH, sont maintenant largement acceptés comme biomarqueurs fiables pour l'évaluation de la réserve ovarienne et la prédiction de la réponse ovarienne en FIV, en particulier concernant le nombre d'ovocytes récupérés à la ponction (8,10,12,23–25).

Sur la base de cette évaluation échographique et biologique, des conseils appropriés et une stimulation ovarienne individualisée peuvent être proposés aux patientes afin d'améliorer l'innocuité et l'efficacité thérapeutique de la technique de FIV.

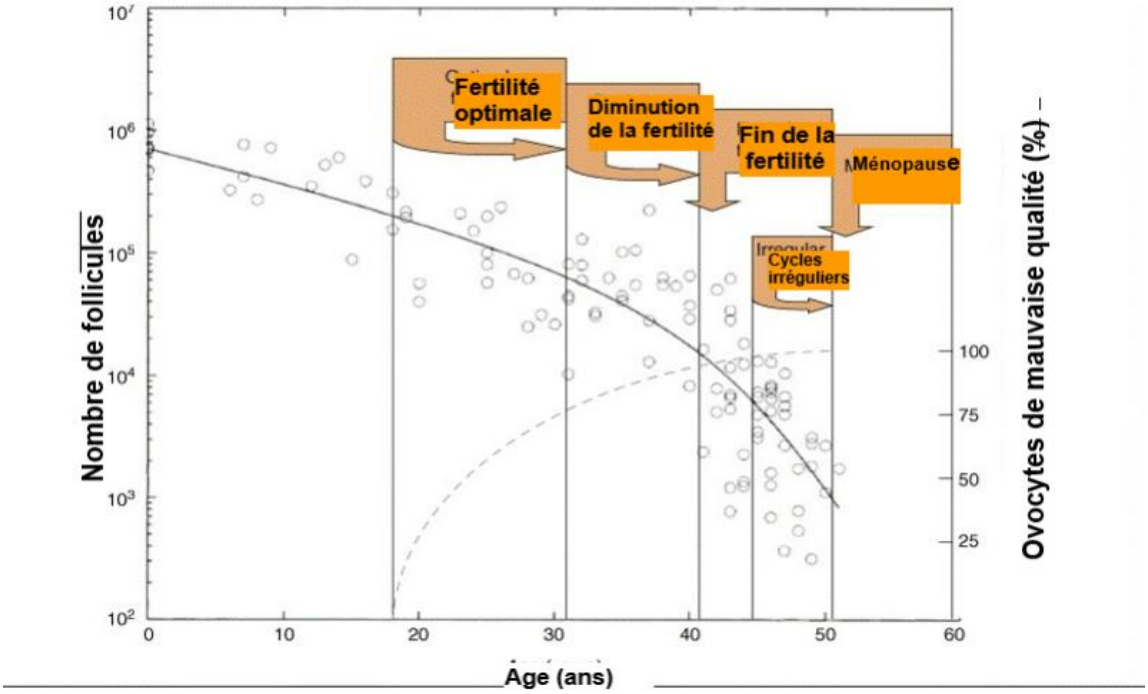


Figure 1 - Diminution quantitative (ligne continue) et qualitative (pointillé) du pool de follicule ovarien supposant une altération de la fertilité en fonction de l'âge (8)

Table 2. Incidence of Miscarriages by Different Age Groups

Maternal Age	Miscarriage Rates
<19	10.8%
20–29	9.7%
30–34	11.5%
35–39	21.4%
40+	42.2%

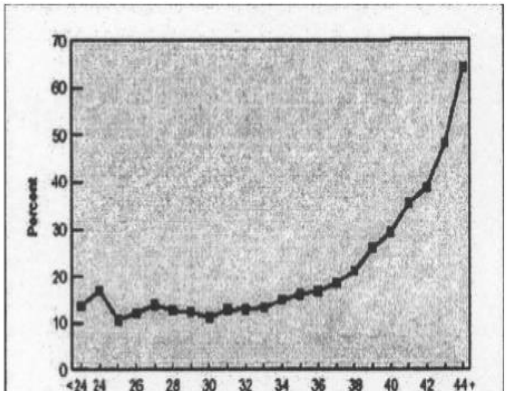


Figure 2- Augmentation du taux de fausse couche avec l'âge (14).

2) LE COMPTE DES FOLLICULE ANTRAUX

Le CFA se mesure via une échographique pelvienne par voie endovaginale, effectuée entre le 2ème et 5ème jour du cycle menstruel pour s'affranchir des variations intra-cyclique. Il consiste à identifier sur chaque ovaire, tous les follicules « recrutables » par une stimulation ovarienne, ce qui correspond aux follicules présentant un diamètre entre 2 et 9 millimètres (26). Il est établi que le nombre de follicule antraux diminue avec l'âge [Figure 1] et que ce compte est fortement corrélé au nombre de follicules primordiaux (4,5,14). Le CFA présente de nombreux avantages : il est facile à réaliser, donne un résultat immédiat et présente une bonne fiabilité inter-cycle et inter-observateur pour les follicules supérieurs à 2 mm (27). Il est d'autant plus fiable lorsqu'il est mesuré dans des centres expérimentés par un nombre limités d'échographistes exercés (8,23). En revanche sa précision est compromise chez les patientes en surpoids et obèses ou lorsque sa réalisation est confiée à des échographistes non spécialisés (27). Ainsi, une seule mesure basse du CFA chez une femme jeune doit être interprétée avec précaution, et éventuellement contrôlée.

La littérature s'accorde à dire qu'un faible CFA est associé de façon significative à une faible réponse ovarienne à la stimulation en FIV mais n'est pas un bon marqueur pour prédire les chances de grossesse (spécificité 64-98% et sensibilité 7-34 %) (8)

La revue de la littérature de Broeksman (8) a mis en évidence un seuil de CFA à 3-4, en dessous duquel la réponse ovarienne à la stimulation serait médiocre (spécificité (73-97%), sensibilité (9-73%)). Il a donc un intérêt d'autant plus intéressant que les valeurs du compte sont basses.

Parmi les follicules mesurés lors du CFA, il semble que ceux mesurant entre 2 et 6 mm soient

les plus prédictifs de la réponse ovarienne comparativement à ceux mesurant entre 7 et 9mm (3,12). Les petits follicules en croissance pris en compte dans le CFA sont les principaux contributeurs de la synthèse sérique de l'AMH (28,29) ce qui explique la forte corrélation entre ces deux marqueurs. Par ailleurs, le CFA est lié au nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction (7,12,23,30).

3) L'HORMONE ANTI-MÜLLERIENNE

a. Généralités

L'AMH est une glycoprotéine de la grande famille des *transformin growth factor-β* (TGF-β) (31) sécrétée dès la vie fœtale chez les hommes et les femmes. Toutefois, elle est exprimée à des moments différents permettant ainsi la différenciation sexuelle et l'acquisition de la fonction ovarienne chez la femme (32). Alors qu'elle est secrétée dès la 8ème semaine de grossesse pour les garçons, ce n'est que vers 36 semaines de grossesse qu'elle est exprimée chez la petite fille ; son absence initiale permettant le développement des canaux de Müller (32,33).

Chez la femme, l'AMH est exclusivement sécrétée par les cellules de la granulosa de l'ovaire dès l'entrée en croissance des follicules. Son expression est plus importante dans les follicules primaires et les petits follicules antraux de 2 à 9 mm et sa production diminue au fur et à mesure de la croissance folliculaire. De la même façon que les petits follicules antraux en croissance (2 à 6 mm) sont les plus représentatifs de la réponse ovarienne, l'expression et la sécrétion d'AMH est plus importante dans les follicules de 2 à 6 mm (33,34).

Contrairement à d'autres marqueurs de la réserve ovarienne comme la FSH ou la désuète inhibine B, la sécrétion d'AMH est indépendante de celles des gonadotrophines et sa faible variabilité inter et intra-cyclique, nous permet de la doser à n'importe quel moment du cycle, y compris sous contraception oestro-progestative (35–37). De façon intéressante les follicules atrétiques ne produisent pas d'AMH (28).

b. Rôle physiologique dans la folliculogénèse et la stéroïdogénèse

La folliculogénèse spontanée a lieu en 2 étapes :

- *Le recrutement initial, FSH indépendant* pendant lequel les follicules sont sélectionnés

à partir du pool de follicules primordiaux fixé avant la naissance. Le modèle murin a mis en évidence que lorsque le gène de l'AMH est invalidé, le stock de follicules primordiaux est plus faible (38). Ainsi en l'absence d'AMH le recrutement folliculaire et le phénomène d'atrésie est augmenté aboutissant à un épuisement précoce du stock folliculaire. L'AMH a pour rôle dans cette phase précoce d'inhiber le recrutement initial afin de maintenir le pool de follicules primordiaux [Figure 2] (38–40).

- *Le recrutement cyclique, FSH dépendant* qui se produit à la fin de la phase lutéale du cycle précédent durant lequel un certain nombre de follicules antraux deviennent sélectionnables. Sous l'influence de la FSH les petits follicules antraux les plus sensibles, vont débuter leur croissance. Finalement, c'est un seul follicule, appelé le follicule dominant, qui terminera sa croissance, les autres dégénérant via le mécanisme d'atrésie. A cette étape, l'AMH joue le rôle d'inhibiteur la croissance folliculaire FSH-dépendante en diminuant la sensibilité des follicules à la FSH (38). De ce fait, l'AMH veillerait à ce que chaque petit follicule antral (<9 mm) produise le minimum d'estradiol. Lorsque le follicule sélectionné atteint une taille supérieure à 8 mm, la production d'AMH diminue franchement permettant à l'œstradiol de « l'emporter » et d'induire ainsi le processus de sélection du follicule dominant [Figure 2] (39,41).

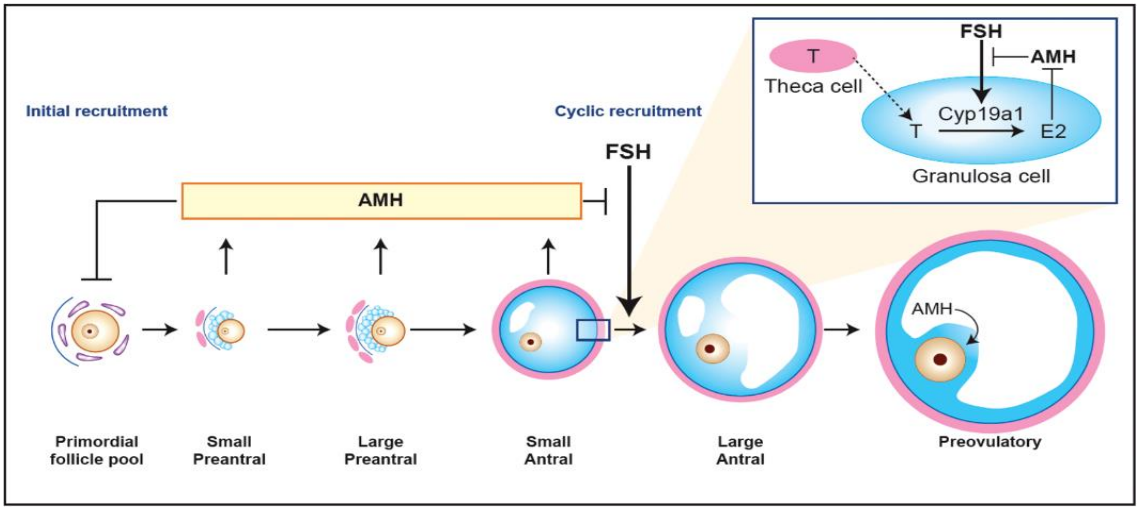


Figure 3- Action régulatrice de l'AMH sur l'ovaire. L'AMH inhibe le recrutement initial et inhibe l'effet stimulant de la FSH sur la croissance folliculaire (41)

L'AMH régulerait également la stéroïdogénèse. Elle diminuerait l'expression de l'aromatase des cellules de la granulosa entraînant une diminution de la production d'oestradiol. D'autre

part, elle réduirait le nombre de récepteur à la LH des cellules de la granulosa stimulé par la FSH (42,43). Ainsi, l'AMH aurait un rôle sur l'environnement ovocytaire intra-folliculaire des follicules arrivant à maturation, et pourrait refléter le nombre de cellules de la granulosa présentes autour de ces follicules.

c. Evolution selon l'âge chez la femme

L'expression de l'AMH débute dès la vie fœtale avec un taux très faible ; quasi indétectable durant la période pré-pubertaire. Sa concentration augmente à partir de la puberté pour culminer vers 25 ans environ (6,44) puis diminue progressivement jusqu'à atteindre des niveaux indétectables quelques années avant la ménopause [Figure 3] (37,41). L'âge est associé à la diminution de l'AMH reflétant l'épuisement du stock folliculaire [Figure 1] (6,20,34,41).

Plusieurs études retrouvent une bonne concordance entre l'âge observé de la ménopause et celui prédit par l'AMH (45,46). L'AMH pourrait alors prédire le début de ménopause et mieux refléter l'âge ovarien que l'âge chronologique(45,47). Par extension, elle serait plus performante que l'âge chronologique pour prédire la réponse ovarienne à la stimulation (24). Le CFA ou la FSH sont des marqueurs qui s'altèrent bien plus tardivement : chez les patientes normo-ovulantes, le taux d'AMH mesuré à 3 ans d'intervalle, diminue de façon significative alors que le taux de FSH et le CFA ne sont pas modifiés (6). L'AMH est donc le meilleur reflet du pool folliculaire et un marqueur privilégié pour repérer une baisse débutante de la réserve ovarienne (6,47).

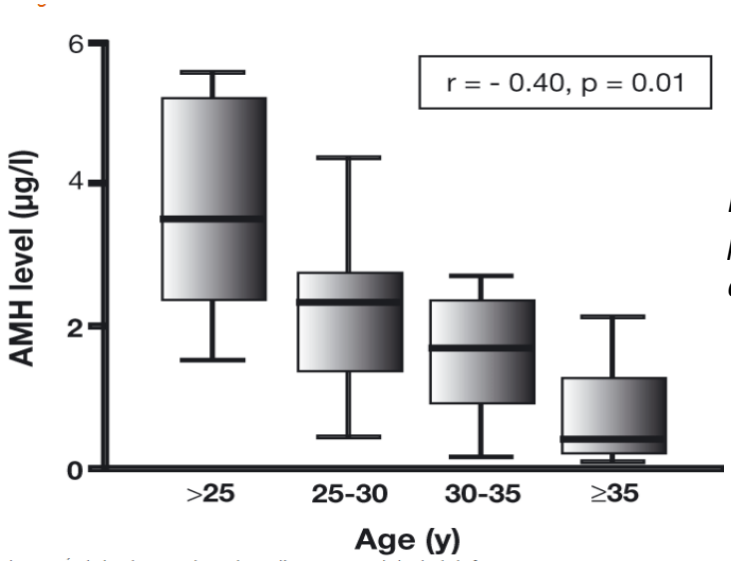


Figure 4 - Évolution des taux plasmatiques d'AMH au cours de la vie de la femme (6)

d. AMH et évaluation de la réserve ovarienne

La littérature s'accorde sur le fait qu'il existe une bonne corrélation entre le taux plasmatique d'AMH, la réponse ovarienne à la stimulation et la réserve ovarienne. Certaines études retrouvent jusqu'à 85% de spécificité concernant la capacité prédictive de l'AMH à la réponse ovarienne (23,37,48). Comme le CFA, l'association entre le taux d'AMH et le nombre d'ovocyte recueillis est forte (2,4,22,34). Toutefois, elle ne semble pas performante pour prédire les chances de grossesse en FIV (11,34), même si en dessous de 0.1 ng/ml les possibilités de conception en AMP sont estimées comme quasi-nulles (34,48). Le *cut-off* pour prédire une mauvaise réponse ovarienne à la stimulation semblerait se situer entre 0.1 et 1.4 ng/ml (24,48–50). Pour Fanchin (36), le seul dosage plasmatique de l'AMH est suffisant pour prédire la réponse en FIV, et serait en effet le meilleur facteur prédictif de la réponse ovarienne (12).

III. LA QUALITÉ OVOCYTAIRE

La qualité ovocytaire a de multiples définitions et reste un sujet de discorde. Elle est définie de façon générale par la compétence de l'ovocyte à être fécondé et à donner un embryon ayant la capacité de s'implanter. Mais quel(s) critère(s) objectif(s) permettrait de l'évaluer ?

Plusieurs études ont trouvé une corrélation entre niveaux d'AMH et qualité ovocytaire (49,51,52) mais cela reste très controversé avec une tendance vers l'absence de lien entre l'AMH et la qualité ovocytaire (53–55).

La revue de littérature de Fournier (56) a étudié la qualité ovocytaire chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystique et a listé les critères définissant ce paramètre qualitatif. Ainsi, la qualité ovocytaire peut être définie par des critères directs morphologiques : l'ovocyte mature bloqué en métaphase II (forme sphérique avec un cytoplasme homogène clair, un petit espace périvitellin, un zone pellucide incolore régulière et un premier globule polaire intact (57–59). La qualité ovocytaire peut également être évaluée de façon indirecte par la compétence de l'ovocyte à être fécondé (taux de fécondation), donner un embryon capable de s'implanter (qualité embryonnaire, taux d'implantation) et à fortiori, sa capacité à aboutir à une naissance vivante.

La croissance et la maturation ovocytaire jouent un crucial dans le développement embryonnaire précoce via le développement et l'organisation de ses organites :

- *Les granules corticaux* : durant la maturation ovocytaire la migration des granules corticaux permet un bon déroulement de la fécondation. La libération de leur contenu enzymatique dans l'espace péri-vitellin lors de la fécondation provoque des modifications de la zone pellucide, empêchant la pénétration de spermatozoïdes surnuméraire (60).
- *Les mitochondries* : après la fécondation, seules les mitochondries maternelles sont conservées et suffiraient à elles seules à assurer les besoins énergétiques et métaboliques de l'embryon jusqu'au stade blastocyste (61).
- *L'ARN messager* (ARNm) : maternel contient le « programme de développement embryonnaire initial ». Le génome de l'embryon n'est pas immédiatement transcrit après la fécondation. En effet, le début du développement embryonnaire est assuré par la traduction des ARN messagers maternels et l'ensemble des protéines présents dans l'ovocyte au moins jusqu'au stade 8-16 cellules (62,63).

L'ovocyte à lui seul joue donc un rôle primordial dans les étapes précoces de la fécondation (58), et il est probable que l'environnement intra-folliculaire puisse être impliqué dans cette compétence.

PARTIE II- ÉTUDE CLINIQUE : ÉVALUER L'IMPACT D'UNE DISCORDANCE ENTRE L'AMH ET LE CFA SUR LA COMPÉTENCE OVOCYTAIRE CHEZ LES PATIENTES INFERTILES BÉNÉFICIANT D'UNE FIV ICSI

I. INTRODUCTION

Les marqueurs de la réserve ovarienne comme la concentration sérique de FSH, d'AMH et le CFA sont utilisés en pratique courante en FIV pour prédire la réponse ovarienne à la stimulation par gonadotrophines exogènes. Le taux plasmatique d'AMH et le CFA - de par leur forte corrélation(21,22) et leur accessibilité - se sont démarqués comme les marqueurs les plus pertinents pour refléter le pool ovocytaire, prévoir la réponse à un traitement de stimulation ovarienne (faible, normale ou excessive) (3,7,10) et compléter la prévision de la compétence ovocytaire habituellement basée sur l'âge (16). Toutefois, ces marqueurs ne se sont pas révélés fiables pour la prédiction de la grossesse (30,53). Ainsi, les applications cliniques qui découlent de ces indicateurs sont le conseil pronostique ainsi que l'individualisation et la personnalisation de la prise en charge des patientes.

Cependant, il n'est pas rare que les spécialistes de la FIV rencontrent un taux d'AMH sérique supérieur ou inférieur à ce qui est attendu d'après le CFA. Ceci, même lorsque la mesure de l'AMH et le comptage des follicules antraux sont effectués en début de phase folliculaire du même cycle menstruel et dans un seul centre clinique. Un résultat d'AMH très différent chez les patientes présentant le même nombre de follicules antraux peut avoir comme conséquence des difficultés dans la planification de la stimulation ovarienne mais également un impact clinique avec la difficulté d'établir un pronostic et une information fiable aux couples pris en charge.

Plusieurs études ont déjà montré un intérêt pour cette problématique ; certains d'entre elles ont tenté de déterminer lequel des deux marqueurs serait le plus fiable en cas de discordance afin de donner aux cliniciens des renseignements plus clairs. D'autres ont tenté de trouver une explication à cette discordance (64–66) mais à ce jour, aucune n'a permis d'apporter une réponse claire.

Notre étude a consisté à analyser de manière rétrospective d'une part l'impact d'une discordance entre la concentration plasmatique d'AMH et le CFA sur la compétence ovocytaire, et d'autre part, son implication sur la réponse ovarienne chez les patientes infertiles bénéficiant d'une FIV avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

II. MATÉRIEL ET METHODES

1) TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique réalisée à partir d'une cohorte de patientes âgées de 18 à 43 ans, prises en charge pour une première tentative de FIV ICSI entre le 1er Juillet 2015 et le 31 Janvier 2019 au sein du centre d'AMP de l'hôpital Couple Enfant de La Tronche.

2) SÉLECTION DE LA POPULATION

Comme le montre la figure 5, les patientes ont été initialement sélectionnée selon l'indication d'une première tentative de FIV, avec d'emblée une technique d'ICSI. Ont été exclues, les patientes bénéficiant d'un don d'ovocytes, d'un diagnostic préimplantatoire (DPI) ou ayant déjà eu une tentative de FIV antérieurement (rang 1 strict). Les patientes bénéficiant d'une FIV conventionnelle n'ont pas été sélectionnées afin d'avoir une population dont la cause d'infertilité était supposée masculine. De même, seuls les couples acceptant la congélation des potentiels embryons surnuméraires ont été inclus.

Les dossiers médicaux incomplets ou dépourvus de résultats récents d'AMH et de CFA (plus de 18 mois) ont été exclues.

3) TRAITEMENT DES DONNÉES

Les patientes ont été réparties en 4 groupes selon leurs résultats d'AMH et de CFA :

- **Groupe C +** (concordant « Plus ») : correspond aux patientes ayant une AMH et un CFA favorable ; respectivement ≥ à 1.1 ng/ml et ≥ à 12 ; prédictifs de bons résultats en FIV.
- **Groupe C -** (concordant « Moins ») : correspond aux patientes ayant une AMH et un CFA défavorable ; respectivement <1.1 ng/ml et < 12 ; prédictifs de mauvais résultats en FIV.
- **Groupe dAMHsup** : correspond au groupe discordant « AMH>CFA » avec une AMH favorable ≥ 1.1 ng/ml et un CFA défavorable < 12.
- **Groupe dCFAsup** : correspond au groupe discordant « CFA>AMH » avec un CFA favorable ≥ 12 et une AMH défavorable < 1.1 ng/ml.

Cette caractérisation binaire en « favorable » et « défavorable » des deux marqueurs de la réserve ovarienne est basée sur une revue de la littérature (12,41,48). Ainsi, les groupes concordants, seraient les groupes témoins des deux extrêmes.

Pour l'AMH, plusieurs auteurs convergent vers trois groupes pronostiques de la réponse ovarienne : réponse insuffisante en-dessous de 1ng/ml, réponse normale entre 1 et 4 ng/ml et réponse excessive au-dessus de 4 ng/ml (7,24,50,57). De manière similaire, la valeur de 1,1 ng/ml a été définie par Hazout (51) comme le seuil minimal pour prédire le succès ou l'échec de la FIV, c'est donc celle que nous avons retenue.

Concernant le CFA, *Melo et al* (30) ont conduit une des études les plus étendues sur le sujet de la prédiction de la réponse à la stimulation en FIV par le CFA et ont établi le seuil de 12 comme étant le seuil minimal idéal pour prédire une réponse suffisante (24) ; ceci fut soutenu par l'étude à grande échelle de Jayaprakasan (50) et constitue donc le seuil de notre étude.

On peut facilement soutenir que la qualité ovocytaire correspond à l'aptitude de l'ovocyte à terminer sa maturation (blocage en métaphase II) (59) afin d'acquérir la capacité d'être fécondé pour permettre un développement embryonnaire et donner un embryon capable de s'implanter (*cf partie I, Chapitre III - Qualité Ovocytaire*). Afin de déterminer si cette compétence est altérée en cas de discordance AMH/CFA, le critère de jugement principal étudié devrait donc être un paramètre reflétant avec précision le potentiel ovocytaire. C'est

pourquoi le taux de fécondation défini par le ratio du nombre de zygote sur le nombre d'ovocytes injectés est utilisé comme marqueur de la qualité des ovocytes, et semble être un critère de jugement pertinent pour notre analyse (19,56).

4) PROTOCOLE DE STIMULATION OVARIENNE

Toutes les femmes ont bénéficié d'une stimulation par gonadotrophines exogènes selon un protocole choisi par le praticien (protocole long agoniste, court agoniste, antagoniste), débuté en phase folliculaire avec un suivi régulier de la stimulation ovarienne par échographie pelvienne endovaginale (nombre et taille des follicules, épaisseur endométriale) et dosages hormonaux plasmatique (hormone lutéinisante (LH), progestérone, œstradiol) dès le 6ème jour de stimulation.

En fonction de ces données, l'ovulation était habituellement déclenchée par l'administration de choriogonadotropine alfa (Ovitrelle®).

S'il existait un risque d'hyperstimulation ovarienne (plus de 20 follicules > 10 mm à l'échographie et/ou œstradiol > 4000 pg/ml le jour du déclenchement), un dosage de progestéronémie inadéquat > 1,5 ng/ml ou anomalie endocavitaire (polype, hématométrie, endomètre inadéquat), le déclenchement s'effectuait par agoniste du *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH (Décapeptyl ®).

Idéalement l'ovulation était déclenchée lorsque l'échographie montrait plus de 4 follicules > 16 mm avec un œstradiol > 1000 pg/ml (250pg/ml/follicule) et un endomètre ≥ 7mm).

Les ovocytes étaient collectés 36h après le déclenchement, par voie trans-vaginale, au bloc opératoire sous anesthésie générale ou sédation et sous guidage échographique.

Tous les ovocytes matures (c'est-à-dire bloqué en métaphase II) recueillis ont bénéficié d'une fécondation in vitro par technique de micro-injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde. Les embryons obtenus étaient transférés à J2 ou J3. Le nombre d'embryon replacés sur le cycle de ponction était d'un ou deux. Les embryons surnuméraires étaient congelés s'ils avaient des critères de bons pronostics. La phase lutéale était soutenue par de la progestérone naturelle (600 à 800mg/jr) par voie intra-vaginale débutée le jour du transfert et poursuivie jusqu'au test de grossesse réalisé à 14 jours post-transfert.

Dans le cadre d'un déclenchement par agoniste du GnRH ou lorsque plus de 20 ovocytes étaient recueillis à la ponction, tous les embryons obtenus dont les critères étaient favorables étaient congelés d'emblée (« *freeze all* ») pour n'être replacé qu'à distance de la stimulation afin d'éviter un risque d'hyperstimulation ovarienne secondaire à une grossesse.

Une grossesse était définie par un taux plasmatique de BHCG supérieur ou égal à 100 UI/l. En dessous de ce seuil on parlait de grossesse biochimique. Un premier contrôle échographique durant la 7ème semaine d'aménorrhée permettait de confirmer la grossesse clinique.

La mauvaise réponse à la stimulation était définie par un nombre d'ovocytes recueillis inférieur ou égal à 4 (10).

5) RECUEIL DE DONNÉES

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à partir de la base de données du logiciel « Medifirst® » utilisée par les cliniciens et biologistes du service. Les données manquantes ont été recherchées dans le dossier médical des patientes.

Les caractéristiques démographiques recueillies étaient l'âge, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), le statut tabagique, la durée d'infertilité. Sur le plan de la réserve l'AMH ainsi que le CFA et le bilan hormonal sanguin (Hormone Lutéinisante (LH), Hormone Folliculo-Stimulante (FSH), œstradiol) réalisés entre le 1er et le 5ème jour du cycle ont été collectés (Tableau I).

Les caractéristiques de la FIV ICSI comprenaient la durée de stimulation (jours), la dose totale de gonadotrophine (Unité Internationale, UI), l'oestradiolémie – et - la concentration de LH plasmatique, l'épaisseur de l'endomètre ainsi que le nombre de follicules mesurés à plus de 14 mm le jour du déclenchement (JHCG). En effet, pour ce dernier paramètre, nous savons qu'à partir de 15 mm certains ovocytes ont déjà atteint leur maturité (67). Le nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs dans le capacitat a également été pris en compte (Tableau II).

Le jour de la décision du déclenchement pouvait être le jour même, la veille ou l'avant-veille de l'injection d'Ovitrelle® ou Décapeptyl®.

Concernant les résultats de la FIV, nous avons collecté les données suivantes (Tableau III) :

- le nombre d'ovocytes matures recueillis (c'est-à-dire bloqué en métaphase II (MII)),
- le nombre de patientes ayant eu moins de 5 ovocytes matures recueillis,
- le nombre d'embryons précoces, définit par les zygotes (formés suite à la 1ère division cellulaire 24 heures (J1) après la fécondation, constitués de 2 cellules et 2 pronoyaux (2PN) et les embryons clivés (premier stade de clivage embryonnaire, le 2ème et 3ème jour de la division cellulaire),
- le nombre d'embryons transférés et congelés,
- le nombre d'embryons utiles (somme des embryons transférés et congelés).

6) ANALYSES STATISTIQUES

Les principaux critères évalués étaient :

- Les caractéristiques des résultats de la FIV
- Le taux de fécondation défini par le nombre de zygote / ovocyte MII.
- Le nombre d'ovocytes matures.
- Le ratio embryons clivés (J2-J3) / ovocytes MII.
- Le ratio embryons utiles / ovocytes MII.
- Le taux d'implantation défini par le nombre de sacs embryonnaires / nombre d'embryons transférés.
- Le taux de grossesse clinique par transfert, défini par le nombre de grossesse / nombre de transfert total.

Pour l'évaluation des caractéristiques démographiques et de la stimulation, des tests non paramétriques (Kruskal Wallis, Fisher ou Mann-Withney) ont été utilisés. Si un effet groupe était mis en évidence, les groupes étaient comparés deux à deux pour identifier les différences.

Concernant, les résultats, pour chaque variable numérique continue a été réalisé un test ANCOVA après intégration des covariables pouvant influencer les résultats. Si les conditions d'égalité n'étaient pas remplies, un test non paramétrique type Kruskal-Wallis était réalisé. Lorsqu'un effet groupe montrait une différence statistiquement significative ; définit par une *p value* < 0.005 ; un post hoc test (méthode Dunn-Bonferria) était réalisé pour examiner les différences individuelles.

Pour chaque variable dépendante catégorique, un chi-square test a été réalisé. Lorsqu'un effet groupe était mis en évidence, nous évaluions le résidu ('Pearson's residuals) pour définir les différences individuelles. Par convention, les différences significatives étaient celles où la valeur du résidu était supérieur à 2 ou inférieur à – 2.

III. RÉSULTATS

1) ANALYSE DESCRIPTIVE

a. Sélection de la population

Cette étude a inclus initialement 534 patientes. Soixante-six patientes ont été exclues. Sur les 468 patientes restantes, il y avait 82 patientes dans le groupe dAMHsup, 22 dans le groupe dCFAsup, 66 dans le groupe C – et 298 dans le groupe C + [Figure 5].

Les exclusions étaient principalement liées à des dossiers incomplets ou un CFA et/ou une AMH datant de plus de 18 mois. Deux patientes ont refusé le dosage d'AMH (non remboursé en France). Une patiente a été exclue pour protocole en cycle spontané (c'est à dire sans stimulation ovarienne par gonadotrophines exogènes).

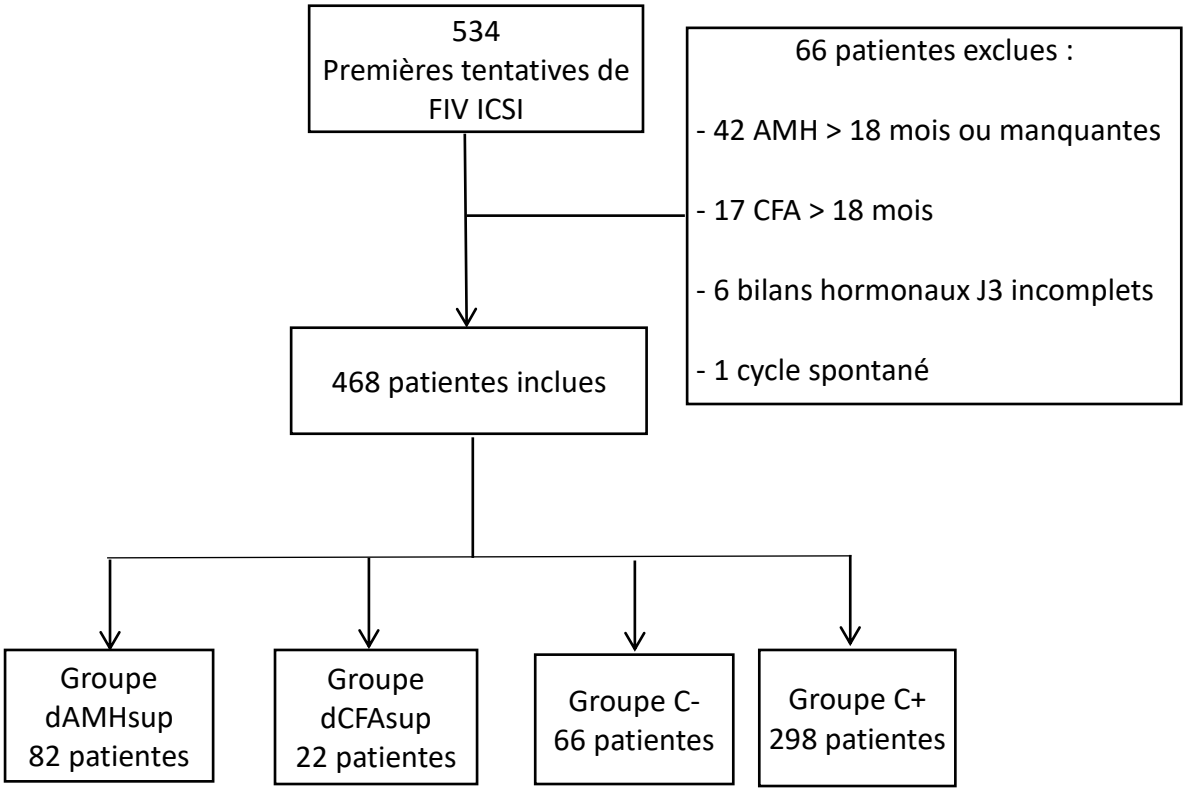


Figure 5 - Flowchart 2 reprenant les étapes de sélection des patientes et leur répartition dans chaque groupe C+, C-, dAMHsup et dCFAsup.

b. Caractéristiques démographiques

Le tableau I reprend les caractéristiques démographiques. L'âge, l'IMC et le tabac sont des

facteurs pouvant influencer de façon péjorative la réserve ovarienne et les résultats en FIV (16,68–70). L'âge moyen était de 33.2 (+/-4.7) ans. Les patientes avaient un IMC moyen normal à 23.98 (+/- 4.1) et 85% d'entre elles ne fumaient pas. La réserve ovarienne (CFA, AMH, bilan hormonal en début de cycle (« J3 ») était compatible avec l'âge moyen.

Tableau I - Caractéristiques démographiques		
Age (ans), moyenne		33,2 (±4,7)
IMC, moyenne		23,98 (±4,1)
Tabac %, n	Oui	14,96 (70)
	Non	85,04 (398)
CFA, moyenne		17,96 (±11,1)
Durée d'infertilité		3,93 (±2,2)
AMH (ng/ml), moyenne		3,07 (±2,51)
LH J3 (UI/l), moyenne		5,7 (±3,5)
FSH J3 (UI/l), moyenne		7,14 (±2,7)
Œstradiol J3 (pg/ml), moyenne		43,5 (±27)
Nombre de spermatozoïdes dans capacitat (million), moyenne		2,9 (±0,4)

Les comparaisons entre les 4 groupes sont détaillées dans le tableau Ia.

Il n'y avait pas de différence concernant l'IMC et le statut tabagique (p=0.57 ; p=0.91). Les patientes du groupe dAMHsup était plus âgée que celle du groupe C+ (34.7 vs 32.4 ans, $p < 0.001$) mais il s'agit de la seule différence significative entre les groupes concernant ce critère.

Aucune différence n'a été mise en évidence sur le nombre de spermatozoïdes progressifs dans la préparation (p=0.091), ce qui rend les groupes comparables sur le paramètre masculin.

Comparé au groupe C +, les patientes des groupes discordants (AMH et CFA) présentent une FSH à J3 plus élevée (6.51 UI/l vs AMH 7.31 UI/l ($p < 0.01$) et CFA 8.14 ($p < 0.001$)).

Toutefois, comparé au groupe C -, les patientes AMH, mais également du groupe C +

présentent une FSH à J3 moins élevée (p<0.001) ; ces femmes sont donc plus propices à bien répondre à la stimulation ovarienne. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes discordants et le groupe dCFAsup vs C -.

Tableau Ia - Comparaison des caractéristiques démographiques entre les groupes, moyennes et écarts types.

	dAMHsup (n=82)	dCFAsup (n=22)	C + (n=298)	C – (n=66)	p value
LH (UI/l) à J3	5,9 ±1,3	4,9 ±1,5	7,4 ±7,9	5,6 ±2,6	0,03
FSH (UI/l) à J3	7,3 ±2,4	8,1 ±2,0	6,3 ±1,4	9,4 ±4,5	<0,001
Oestradiol (pg/ml) J3	42,3 ±18,9	42,3 ±18	42,6 ±30,4	48,6 ±21	0,06
IMC	23,8 ±1,2	24,4 ±4,0	24 ±3,9	23,8 ±4,6	0,57
Durée infertilité (ans)	3,9 ±2,0	3,2 ±2,0	4,4 ±7,0	4,1 ±2,4	0,27
Age (ans)	34,7 ±4,8	33,5 ±4,2	32,5 ±4,7	34,7 ±4,2	<0,001
Nombre spermatozoïdes dans le capacitat	3,11 ±3,2	2,53 ±3,88	2,44 ±3,92	3,28 ±3,73	0,091
Tabac*, % (n)					
Oui (n=70)	13 (11)	18 (4)	15 (46)	14 (9)	0,91
Non (n = 398)	87 (71)	82 (18)	85 (252)	86 (57)	-

Tabac* exprimé en pourcentage.

c. Caractéristiques de la stimulation

Concernant la stimulation, la durée moyenne du traitement était de 9.9 (+/- 1.7) jours avec une dose totale moyenne de gonadotrophine de 2228.4 (+/-937) UI (Tableau II). Sur le plan biologique, l'œstradiol le jour du déclenchement était de 1868.8 (+/- 1015) pg/ml pour une LH de 1.96 (+/-3.5) UI/l. A l'échographie, l'épaisseur endométriale était de 10.6 (+/-3.6) mm avec en moyenne 6.81 (+/-4) follicules supérieurs à 14mm.

Tableau II - Caractéristiques de la stimulation	
Dose totale de gonadotrophines (UI), moyenne	2228,4 (±937)
Durée de stimulation (jours), moyenne	9,9 (±1,7)
Œstradiol JHCG (pg/ml), moyenne	1868,8 (±1015)
LH JHCG (UI/l), moyenne	1,96 (±3,5)
Nombre de follicules > 14 mm, moyenne	6,81 (±4)
Endomètre JHCG (mm), moyenne	10,6 (±3,6)

Aucune différence significative n'a été mis en évidence entre les 4 groupes concernant la durée de la stimulation (p=0.015) et le LH le jour du déclenchement (LH JHCG), (p=0.23), (Tableau IIa).

Tableau IIa - Comparaison des caractéristiques de la stimulation entre les groupes, moyennes et écarts types

	dAMHsup (n=82)	dCFAsup (n=22)	C + (n=298)	C – (n=66)	p value
Dose totale de gonadotrophine (UI)	2633,5 ±900	2979 ±746	1900,6 ±701	2965,2 ±1181	<0,001
Durée de la stimulation (jours)	10 ±1,7	10,4 ±1,0	9,8 ±1,6	10 ±2,3	0,015
E2 JHCG (pg/ml)	1800 ±823	1597 ±598	2047 ±1099	13297 ±665,6	< 0,001
LH JHCG (UI/l)	2,1 ±1,8	1,8 ±1,3	3,3 ±4,5	2,1 ±1,5	0,23
Follicules > 14mm JHCG	5,6 ±2,9	5,5 ±2,4	7,7 ±4,4	4,7 ±2,5	< 0,001
Endomètre JHCG (mm)	12,9 ±12,6	10,5 ±2,3	10,8 ±2,4	10,1 ±2,3	<0,001

- Lorsque l'on compare les caractéristiques du **groupe C- aux groupes discordants** (Tableau IIb), on observe que le taux d'œstradiol le jour du déclenchement est moins élevé dans le groupe C- (1314 pg/ml vs 1811 pg/ml pour dAMH sup (p < 0.001) vs 1597 pg/ml pour dCFAsup (p = 0.023)). Le groupe dAMHsup a plus de follicules supérieurs à 14 mm que le groupe C – (5.62 vs 4.65, p = 0.033) et que le groupe dCFAsup (5.45, p = 0.12 (NS)). Il n'a pas été observé d'autres différences statistiquement significatives

entre le groupe C- et les groupes discordants. Cependant, par rapport aux groupes C - et dCFAsup, le groupe dAMHsup a tendance à nécessiter une stimulation moins forte et plus courte. La tendance à un taux d'œstradiol plus élevé le jour du déclenchement par rapport au groupe dCFAsup pour un nombre de follicules matures quasi similaire, est également en faveur du groupe dAMHsup.

Tableau IIb - Comparaison du groupe C - aux groupes discordants.

	Dose totale Gonadotrophines (UI)	Durée de stimulation (jours)	E2 JHCG (pg/ml)	Endomètre JHCG (mm)	Foll > 14mm (n)
C- (n = 66)	2965 (±1188)	10.0 (±2.30)	1314 (±665)	10.1 (±2.33)	4.65 (±2.54)
dCFAsup (n= 22)	2979 (±758)	10.4 (±1.01)	1597 (±607)*	10.5 (±2.33)	5.45 (±2.48)
dAMHsup (n = 82)	2634 (±904)	9.99 (±1.67)	1800 (±815)**	11.2 (±7.30)	5.62 (±2.93)***

*: p value = 0.023; **: p value < 0.001; ***p value = 0.033

- Lorsque l'on compare le **groupe C + aux groupes discordants** (Tableau IIc), ces derniers ont un nombre de follicules matures moins important (7.71UI/l vs AMH 5.62 (p < 0.001) et CFA 5.45 (p < 0.001)) et nécessitent de doses de gonadotrophine plus élevées (1897 UI vs AMH 2634 UI (p < 0.001) et CFA 2979 UI (p < 0.001)).

  Le groupe dCFAsup présente en plus une durée de stimulation significativement plus longue (C+ 9.8 jours vs CFA 10.4 jours, p = 0.017).

Tableau IIc- Comparaison du groupe C + aux groupes discordants.

	Dose totale Gonadotrophines (UI)	Durée de stimulation (jours)	E2 J HCG (pg/ml)	Endomètre JHCG (mm)	Foll >14mm (n)
C+	1897 (±702)	9.80 (±1.59)	2028 (±1103)	10.5 (±2.23)	7.71 (±4.44)
dCFAsup	2979 (±758)*	10.4 (±1)***	1597 (±607)	10.5 (±2.33)	5.45 (±2.5)**
dAMHsup	2634 (±904)*	9.99 (±1.7)	1811 (±815)	11.2 (±7.30)	5.62 (±2.9)*

*: p value < 0.001 ; ** : p value < 0.01 ; ***p value = 0.017

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe

dAMHsup et dCFAsup (Tableau IId).

Tableau IId - Comparaison des groupes discordants					
	Dose totale de Gonadotrophines	Durée de stimulation	E2 J HCG (pg/ml)	Endomètre JHCG	Foll >14 mm
dAMHsup (n = 82)	2634 (±904)	9.99 (±1.67)	1811 (±815)	11.2 (±7.30)	5.62 (±2.93)
dCFAsup (n = 22)	2979 (±758)	10.4 (±1.01)	1597 (±607)	10.5 (±2.33)	5.45 (±1.31)
p	0.074	0.16	0.22	0.91	0.88

2) ANALYSE GLOBALE DES RÉSULTATS DE LA FIV ICSI

Le nombre moyen d'ovocytes matures recueillis (MII) était de 7.4 (Tableau III). La bonne réponse était plus fréquente que la mauvaise réponse (68.2% vs 31.8%, $p < 0.005$). Il y a eu 65.8% de transfert par ponction, 0.82 (+/- 1.3) embryons congelés en moyenne et 89,3 % des patientes ont obtenues au moins un zygote.

Il y a 431 patientes, soit 92.1% des patientes qui ont développé au moins un embryon au stade clivé.

Tableau III - Résultats de la FIV ICSI	
Ovocytes MII injectés, moyenne	7,4 (±4,9)
≤ 4 ovocytes recueillis, %, n	
Oui	31,8 (149)
Non	68,2 (319)
Transfert %, n	
Oui	65,8 (308)
Non	34,2 (160)
Nombre d'embryons transférés, moyenne	0,89 (±0,7)
Congélation %, n	
Oui	39,7 (186)
Non	60,3 (282)
Nombre d'embryons congelés, moyenne	0,82 (±1,3)
Zygotes (J1) %, n	
Oui	89,3 (418)
Non	10,6 (50)
Nombre de zygotes (J1), moyenne	4,36 (±3,3)
Embryons stade clivé %, n	
Oui	92,1 (431)
Non	7,9 (37)
Nombre d'embryons stade clivé (J2 ou J3), moyenne	4,81 (±3,5)
Nombres d'embryons utiles, moyenne	1,7 (±1,4)

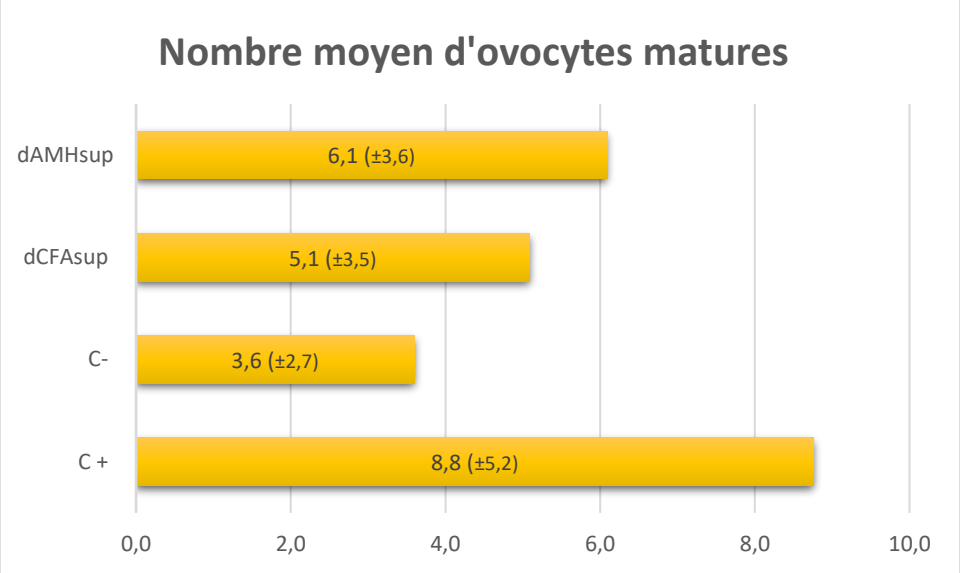
a. Critères de compétence ovocytaire

- **Nombre d'ovocytes matures**

Le graphique 1 reprend la moyenne d'ovocytes matures recueillis et injectés dans chaque groupe.

Le groupe C + est celui qui présente la meilleure réponse ovarienne avec en moyenne 8.8 (+/- 5.2) ovocytes matures recueillis ($p < 0.001$). Avec 3.6 (+/-2.6) ovocytes, le groupe C – est celui présente la réponse la plus médiocre ($p < 0.001$).

Les groupes discordants sont intermédiaires et ne présentent pas de différence significative entre eux, même si les patientes du groupe dAMHsup tendent à plus d'ovocytes matures recueillis.



Graphique 1 : Nombre moyen d'ovocytes matures recueillis.

Deux patientes du groupe C + (0.67%) et quatre patientes du groupe C – (6.1%) n'ont eu aucuns ovocytes retenus pour la fécondation lors de la ponction ($p = 0.011$) (Tableau IV et IVa).

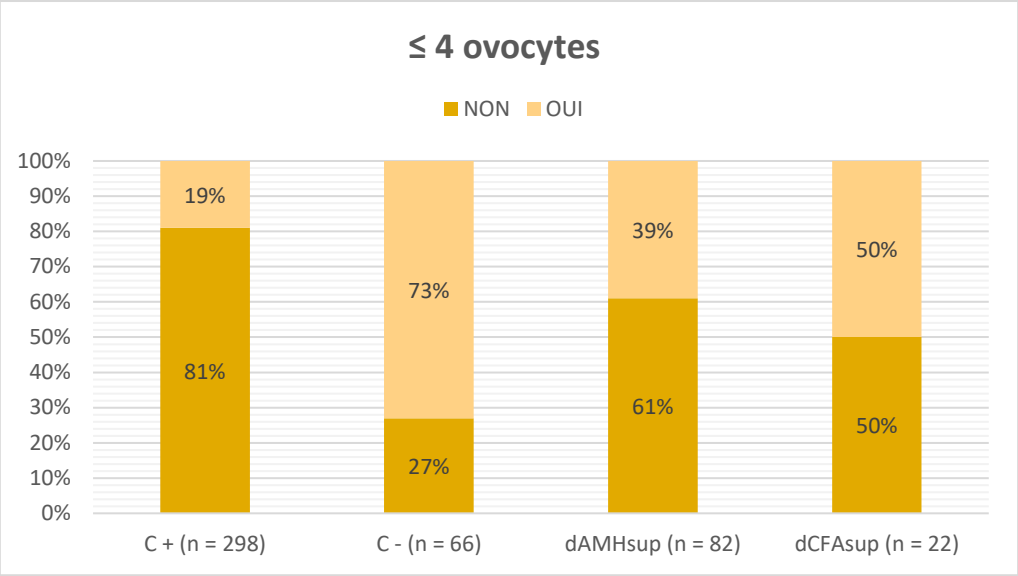
Tableau IV- Absence d'ovocytes retenus							
		C + (n = 298)	dAMHsup (n = 82)	C – (n = 66)	dCFAsup (n = 22)	n	p
Absence d'ovocytes retenus, n	NON	296 (99.33%)	82 (100%)	62 (93.9%)	22 (100%)	462	**0.015**
	OUI	2 (0.67%)	0 (0%)	4 (6.1%)	0 (0%)	6	-

Tableau IVa - Absence d'ovocyte retenus : comparaisons entre les groupes		
Groupes		p value
C+	dAMHsup	1
	dCFA sup	1
C-	dAMHsup	**0.038**
	dCFA sup	0,57
C+	C-	**0.011**
dCFAsup	dAMHsup	1

Le graphique 2 met en exergue les résultats concernant la mauvaise réponse ovarienne définit par un nombre d'ovocytes recueillis inférieur ou égal à 4 ovocytes.

Ainsi, dans le groupe C -, il y a 73 % de mauvaise réponse à la stimulation alors qu'il y en a seulement 19% dans le groupe C + ($p < 0.001$), 39% dans le groupe dAMHsup et 50% dans le groupe dCFAsup.

Les groupes discordants tendent nettement vers une meilleure réponse que le groupe C – même si cette différence n'est pas significative (C – vs dAMHsup, $p = 0.24$; C- vs dCFAsup = 0.24). Encore une fois le groupe dAMHsup semble plus favorable que le groupe dCFAsup ($p = 0.26$ (NS)).

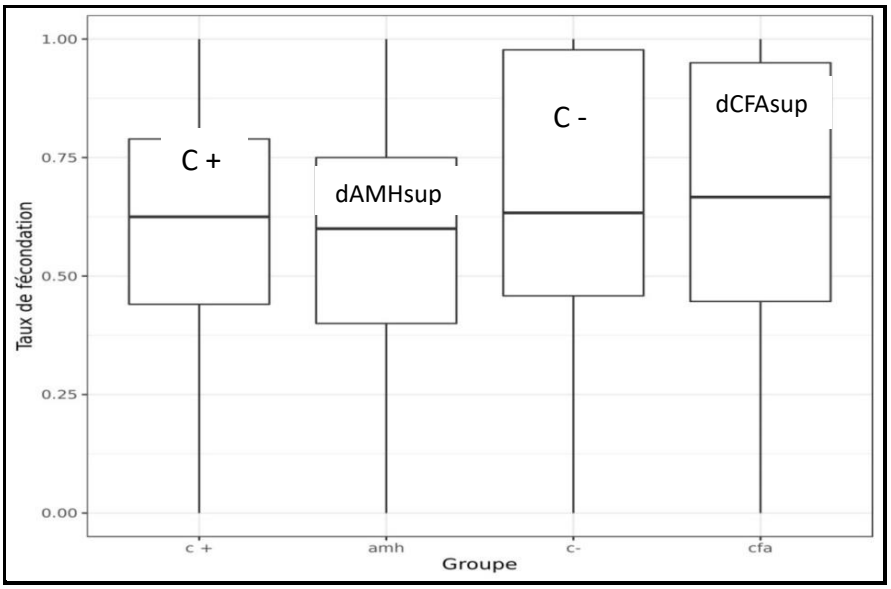


Graphique 2 : Répartition de la variable "inférieur ou égal à 4 ovocytes recueillis"

- **Taux de fécondation**

Les six patientes n'ayant pas obtenu d'ovocytes matures ont été exclues pour le calcul du taux de fécondation. Le graphique 3 montre la répartition des taux de fécondation par groupes.

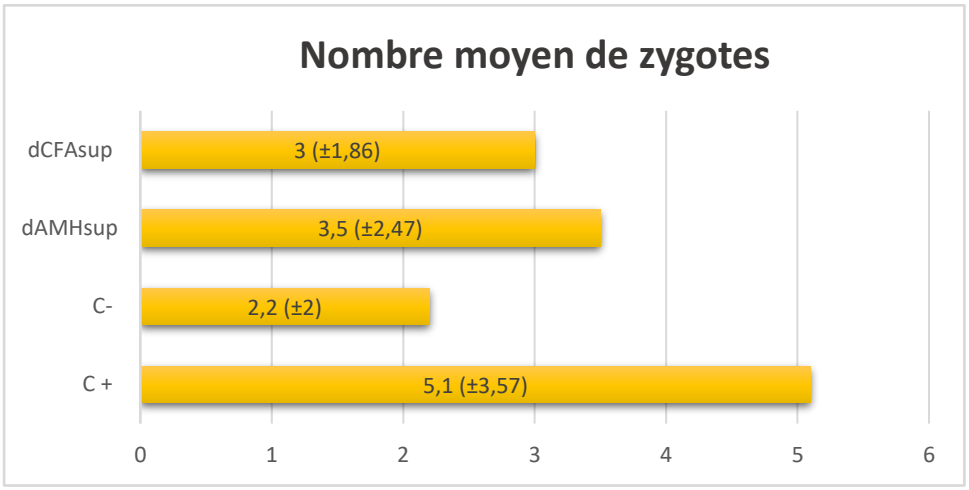
Aucune différence significative n'a été mis en évidence entre les groupes (p = 0.84) avec un taux de fécondation à 59.7% dans le groupe C +, 57% dans le groupe dAMHsup, 61 % dans le groupe C – et 61.1% dans le groupe dCFAsup.



Graphique 3 : Répartition des taux de fécondation

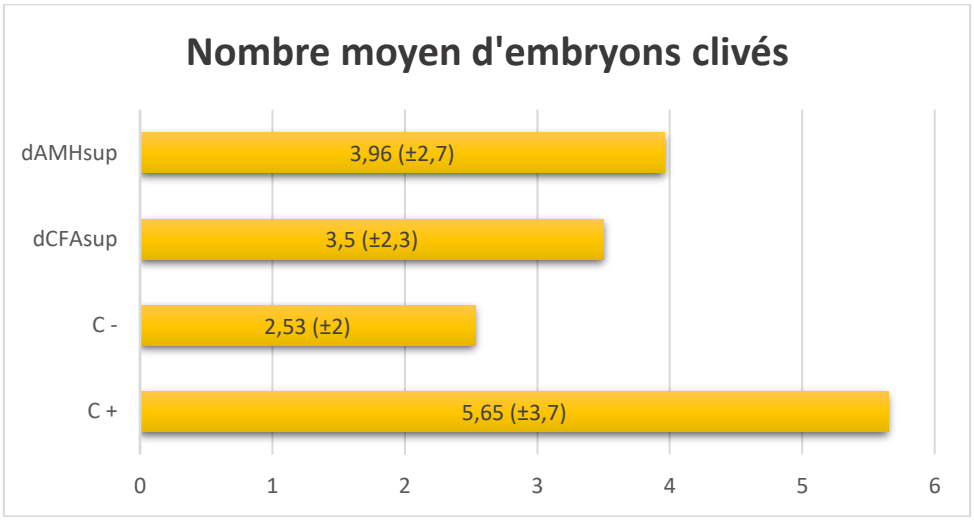
b. Nombre de zygotes

Le groupe C + est celui où le nombre de zygote est le plus important 5.1 (+/- 3.6) ($p < 0.001$). Avec en moyenne, 3,5 (+/-2,5) zygotes, le groupe dAMHsup aboutit à de meilleurs résultats que le groupe C – (2.2 +/- 2, $p = 0.006$) [Graphique 4]. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes discordants ($p = 0.28$) et le groupe dCFAsup *versus* C – ($p= 0.37$).



Graphique 4 : Nombre moyen de zygotes

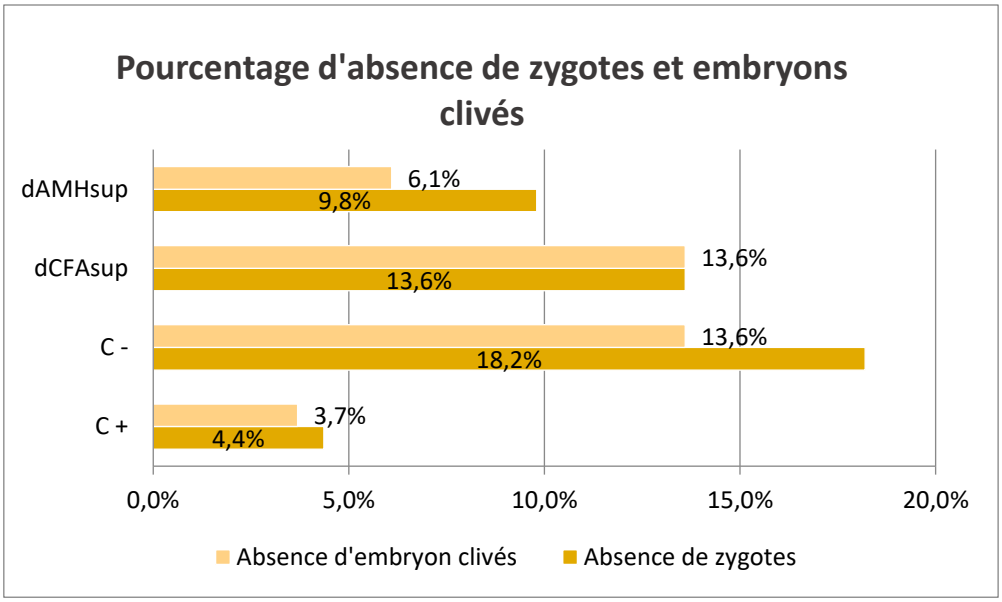
Ces résultats sont superposables au nombre moyen d'embryons clivés [Graphique 5], (Tableau V).



Graphique 5 : Nombre moyen d'embryons clivés

Tableau V - Nombres d'embryons clivés : Comparaison entre les groupes		
Groupes		p value
C-	dAMHsup	**0,006**
	dCFA sup	0,33
C+	dAMHsup	**<0,001**
	dCFAsup	0,021
C-	C+	**< 0,001**
dCFAsup	dAMHsup	1

Lorsque nous analysons le nombre de zygotes et d'embryons clivés obtenus dans chaque groupe [Graphique 5 bis], le groupe C – présente une absence de zygote dans 18.2 % des cas et une absence d'embryons clivés dans 13.6% des cas, ce qui est plus important que tous les autres groupes (Tableau VI). Dans le groupe C +, on note seulement 4.4 % d'échec de fécondation et 3.7 % d'absence de développement embryonnaire au stade clivé. Entre les groupes discordants, le groupe dAMHsup est plus favorable que le groupe dCFAsup en termes d'échec de fécondation (9.8% vs 13.6%, p =0.048) et de développement embryonnaire au stade clivé (6.1% vs 13.6%, p = 0.005).

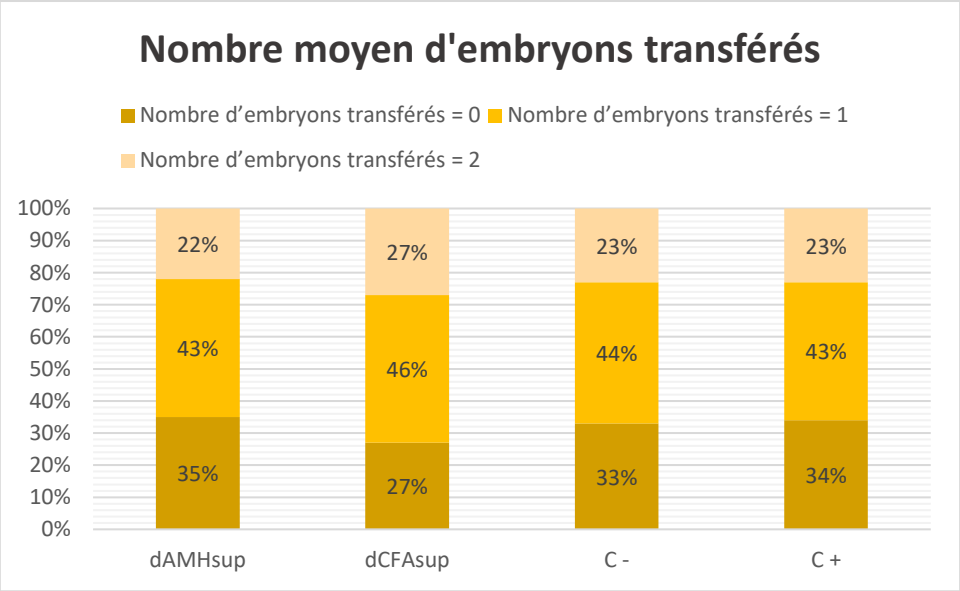


Graphique 5bis - Pourcentage d'absence de zygotes et d'embryons clivés

Tableau VI - Absence de zygotes et embryons clivés : Comparaison entre les groupes			
Groupes		p value	
		Zygotes	Clivés
C-	dAMHsup	<0,005	<0,005
	dCFA sup	0,002	0,002
C+	dAMHsup	<0,005	<0,005
	dCFAsup	0,003	0,001
C-	C+	<0,001	<0,001
dCFAsup	dAMHsup	0,048	0,005

c. Nombre d'embryons transférés

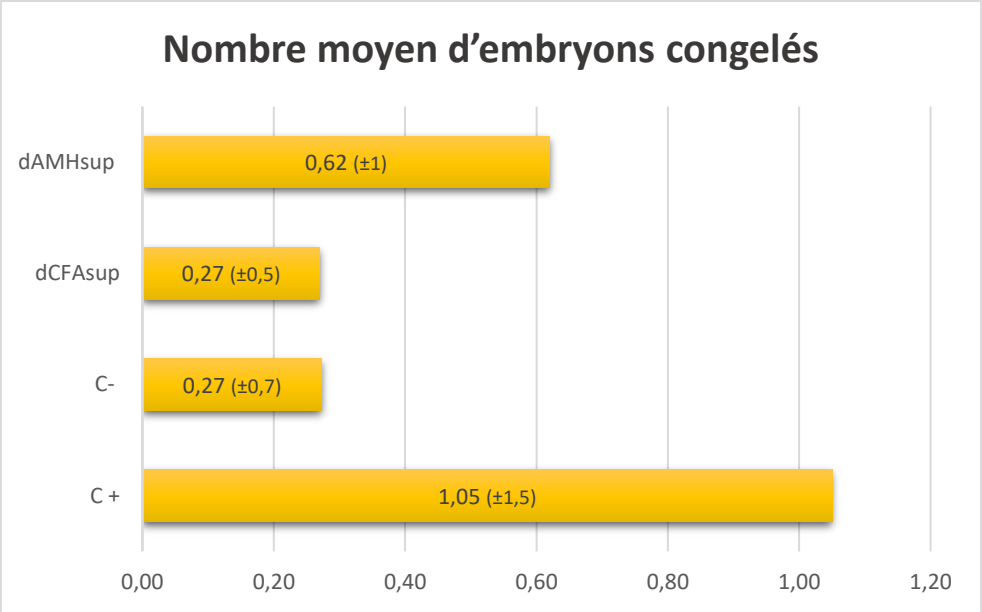
Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 4 groupes concernant la répartition du nombre d'embryons transférés dans chaque groupe (p = 0.91) [Graphique 6].



Graphique 6 - Nombre d'embryons transférés

d. Nombre d'embryons congelés

Pour les patientes ne pouvant bénéficier d'un transfert frais ou ayant obtenus des embryons surnuméraires, une congélation embryonnaire a été proposée. Le groupe C + avait un nombre moyen d'embryons congelés de 1.05 (+-/ 1.5) ce qui était significativement supérieur au groupe C – (0.27 +/- 0.7, $p < 0.001$), dAMHsup (0.62 +/-1, $p = 0.027$) et dCFAsup (0.27 +/- 0.5, $p = 0.03$). Le graphique 7 met en évidence la supériorité du groupe C+ ($p < 0.001$) ainsi que le groupe dAMHsup même si pour ce dernier, les différences ne sont pas statistiquement significatives (Tableau VII).



Graphique 7 - Nombre moyen d'embryons congelés

Tableau VII - Nombre moyen d'embryons congelés : Comparaison entre les groupes		
Groupes		p value
C-	dAMHsup	0,23
	dCFA sup	1
C+	dAMHsup	0,027
	dCFAsup	0,03
C-	C+	< 0,001
dCFAsup	dAMHsup	0,95

e. Nombre d'embryons utiles

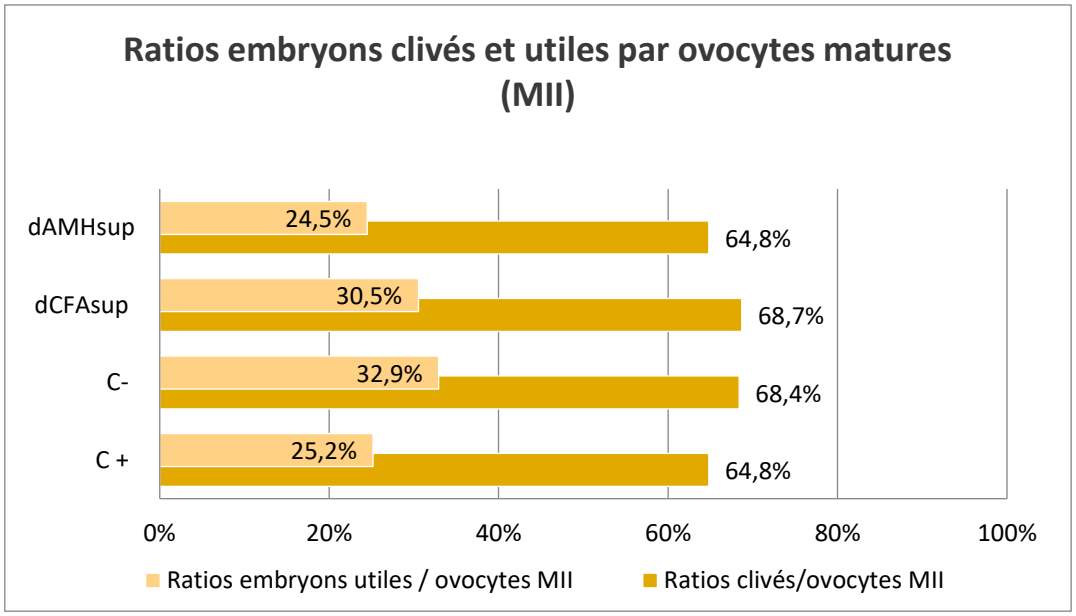
La seule différence observée en terme de nombre d'embryons utiles se trouve entre le groupe C + (1.9 +/- 1.6) et le groupe C – (1.17 +/-1), avec moins d'embryons utiles dans le groupe C – ($p < 0.001$).

2) ANALYSES DES RATIOS

a. Embryons clivés et utiles par ovocytes matures

Aucune difference significative n'a été mise en évidence concernant les ratios embryons clivés

(p = 0.42) et embryons utiles par ovocytes matures (p = 0.28) [Graphique 8].



Graphique 8 - Ratios des embryons clivés et utiles par ovocytes matures

b. Taux de grossesse et d'implantation

Sur les 468 patientes incluses, 308 ont bénéficiée d'un transfert d'embryon frais; 195 dans le groupe C + (soit 65.4%), 44 dans le groupe C – (soit 66.6%), 53 dans le groupe dAMHsup (soit 64.3%) et 16 dans le groupe dCFAsup (soit 72.8%).

Le nombre d'embryons transférés variait entre 1 et 2. Un total de 376 embryons ont été transférés ; 263 dans le groupe C +, 71 dans le groupe dAMHsup, 20 dans le groupe C- et 22 dans le groupe dCFAsup. En moyenne le taux d'implantation est de 34.4%. Aucune différence significative n'a été mise en evidence entre les groupes (p = 0.78), (Tableau VII).

Au final, 106 patientes ont débutés une grossesse ; 63 dans le groupe C + (32%), 18 dans le groupe C- (41%), 19 dans le groupe dAMHsup (35%), et 6 dans le groupe dCFAsup (38%) sans différence statistiquement significative (p = 0.67).

Tableau VIII - Taux d'implantation et de grossesse par transfert						
	C +	dAMHsup	C –	dCFAsup	n	p
Taux Implantation %	25.8 %	29.6 %	33.9%	27.2%	376	0.78
Taux de Grossesse par transfert %	32 %	35%	41 %	38%	106	0.67

IV. DISCUSSION

Plusieurs études ont défini l'AMH et le CFA comme les meilleurs marqueurs pour prédire la réponse à la stimulation ovarienne en FIV, avec des performances quasi-comparable (3,7). La forte corrélation entre l'AMH et le CFA a aussi été démontré (21). Ceci s'explique par le fait que l'AMH est produite par les petits follicules antraux. Cependant les connaissances actuelles ne reportent ni l'incidence, ni l'implication d'une discordance entre l'AMH et le CFA. Pourtant, cette situation est une réalité en pratique courante et pose un véritable *challenge* aux cliniciens.

Notre étude a inclus un nombre de patientes non négligeable. Notre analyse est novatrice car à ce jour, peu d'études ont évalué la discordance entre AMH et CFA (64–66).

La sélection des patientes uniquement en parcours de FIV avec d'emblée une technique d'ICSI nous a permis de s'affranchir en grande partie du rôle du spermatozoïde dans la fécondation. En effet, la micro-injection du spermatozoïde préparé (sélectionné, capacité) directement dans l'ovocyte diminue grandement son influence sur les étapes précoces de la fécondation et appui la fonction primordiale de l'ovocyte dans le développement initial de l'embryon. Comme nous l'avons démontré dans la première partie (cf *Partie I, Chapitre III - Qualité Ovocytaire*) l'ovocyte à lui seul joue un rôle déterminant dans les phases précoces de la fécondation (58).

Il n'y a pas eu de distinction entre le type de protocole de stimulation utilisé même si la tendance était principalement au protocole antagoniste (utilisation d'un antagoniste de la GnRH initié en cours de stimulation). Seules les patientes bénéficiant d'un premier cycle de traitement en FIV ont été incluses dans cette analyse. Ceci permettait de s'affranchir du biais découlant d'une sur-représentation de patientes recevant des cycles de traitement multiples pendant la période de l'étude.

De façon générale, les résultats de notre analyse sont concordants avec les données d'autres études (64,65,65,66). En effet, les patientes des groupes concordants présentent des caractéristiques et des réponses à la stimulation conformes à ce que l'on retrouve dans la littérature. Il est établi que la dose de gonadotrophine nécessaire pour stimuler les ovaires et atteindre les critères de déclenchement est plus faible chez les bonnes répondeuses (71). La durée de stimulation est également plus courte et le taux de FSH au 3ème jour du cycle plus faible. Pour rappel, le dosage de la FSH en phase folliculaire (FSH J3) est marqueur de la réserve ovarienne utilisé en pratique courante (9,22). Une FSH élevée, se rapprochant de 10 UI/l est un critère péjoratif en termes de résultats en FIV (51).

Ainsi les patientes avec une AMH et un CFA élevé ont un profil plus favorable en termes de réponse à la stimulation (22). Le groupe C + se place donc comme celui au potentiel de meilleure réponse alors que le groupe C – celui au profil le plus défavorable.

Les résultats de notre étude nous montrent que les groupes discordants se placent comme intermédiaires entre les deux extrêmes que constituent les groupes concordants.

Effectivement ils sont dans l'entre-deux en termes de nombre d'ovocytes matures recueillis, de nombres d'embryons et de mauvaise réponse ovarienne. Ceci est assez logique puisque plus il y a d'ovocytes matures recueillis, plus le nombre mis en fécondation est important avec pour conséquence un effectif d'embryons plus élevé. Toutefois, la comparaison entre ces 2 catégories discordantes positionne le groupe dAMHsup comme plus favorable que le groupe dCFAsup.

Concernant les caractéristiques de la stimulation, les patientes du groupe dAMHsup ont une durée de stimulation plus courte (p=0.28), des doses de gonadotrophines moins fortes (p= 0.074) et un taux d'œstradiol le jour du déclenchement plus élevée (p=0.22) en rapport avec un nombre de follicules matures (> 14mm) plus important (p < 0.001). Ceci est prédictif d'une

bonne réponse à la stimulation (24,25,30). Même s'il n'y a pas de différence significative sur une grande partie de ces critères la tendance est tout de même claire et cohérente. Ces résultats impliqueraient que l'AMH serait un meilleur marqueur que le CFA en cas de discordance. Ceci participerait également à l'hypothèse que lorsque le CFA est supérieur à l'AMH attendu, cela entrainerait des stimulations plus longues et plus fortes et serait de mauvais pronostic en termes de réponse ovarienne et de résultats en FIV. Cela pourrait être expliqué par des cellules de la granulosa déficientes entrainant ainsi un défaut de sécrétion d'AMH et donc une altération de l'environnement intra-folliculaire dans lequel se développe l'ovocyte. Il aurait été intéressant de regarder le rapport du nombre d'ovocytes ponctionnés sur le nombre d'ovocytes matures retrouvés au laboratoire. Malheureusement, le compte du nombre d'ovocytes ponctionnés est trop peu précis et opérateur-dépendant et n'aurait pas permis pas d'avoir des résultats fiables.

Il est a noté que les résultats biologiques (LH et œstradiol plasmatique) du jour du déclenchement artificiel de l'ovulation (JHCG) ne sont pas homogènes. En effet, la décision du jour du déclenchement était prise soit le même jour de l'injection d'Ovitrelle© ou Décapeptyl©, soit anticipé à un ou deux jours avant le jour réel du déclenchement.

Théoriquement une patiente ayant au moins un embryon clivé devrait avoir eu au moins un zygote, or ce n'est pas le cas puisque 418 patientes ont eu au moins un zygote et 431 au moins un embryon clivé. Cette différence peut s'expliquer par le fait que parfois, il n'a pas été visualisé 2PN lors de l'analyse embryonnaire à J1. Dans ce cas nous pouvons supposer qu'il existe dans cette étude une discrète sous-évaluation des taux de fécondation. L'absence de différence sur le nombre d'embryons transférés était peut-être liée à la politique de transfert mono-embryonnaire du centre. De même, il est important de noter que dans l'analyse des embryons congelés, il n'a pas été différencié les embryons issus d'un freeze all des embryons surnuméraires.

De façon assez logique, lorsque le nombre d'ovocyte recueillies est important, l'effectif des embryons est plus élevé. L'analyse des caractéristiques démographiques et des résultats de la FIV ICSI nous a informé en matière de *management* et réponse à la stimulation. Le groupe C + et dAMHsup sont favorables à une meilleure réponse à la stimulation avec un rendement ovocytaire et embryonnaire supérieur à ceux des groupes C – et dCFAsup. Les deux groupes discordants se classant comme intermédiaires. Ces résultats sont à accords avec les données

de la littérature. En effet, Li (64) a réalisé l'unique étude étudiant l'impact d'une discordance sur le nombre d'ovocytes recueillis, l'index de sensibilité ovarienne (nombre d'ovocytes recueillis par 1000UI de gonadotrophine administrée) et le taux de naissance vivante cumulée. Il a classé les groupes discordant comme intermédiaires pour chacun de ces critères. Il a également mis en évidence que la discordance dans le sens où l'AMH attendue est supérieure au CFA donne de meilleurs résultats. Il proposait d'utiliser des doses intermédiaires de gonadotrophines. Klenov (65) avait pour objectif de déterminer quel marqueur serait le plus sensible et spécifique pour représenter la réserve ovarienne en cas de discordance. Il a mis en évidence que l'AMH était mieux corrélé au nombre d'ovocyte recueillis que le CFA d'autant plus que l'AMH était supérieure à 2 ng/ml. L'AMH serait donc un meilleur marqueur que le CFA en cas de discordance, ce qui rejoint de nombreuses études (22,34,41). L'étude d'Alebic (66) avait pour objectif d'évaluer les caractéristiques des patientes présentant une discordance. Il a montré une corrélation entre l'âge, le raccourcissement des cycles, le CFA, la FSH et l'IMC. Notre étude n'a pas étudié ces corrélations.

Des facteurs de confusion ont également été répertoriés dans notre étude. L'âge est le principal marqueur de la réserve ovarienne et primordial dans l'évaluation du pronostic de la réponse ovarienne à la stimulation en FIV (*cf, Chapitre III – Marqueurs de la réserve ovarienne* (15,16). L'âge moyen était globalement comparable dans chaque groupe avec une tendance à un âge plus jeune dans le groupe C + (différence statistiquement significative uniquement entre le groupe C+ et dAMHsup). L'ajustement de l'analyse statistique a permis de s'affranchir de ce paramètre de confusion.

Concernant l'impact du tabac, il est admis qu'il a un impact négatif sur la fertilité. Il induirait une altération de la croissance mais aussi de la morphologie folliculaire, une apoptose des cellules de la granulosa et une altération ovocytaire. Le tabac est également responsable d'une diminution précoce de la réserve ovarienne (68). De même, il serait associé à un taux de grossesse plus faible en AMP et à une incidence plus élevée de complications obstétricales précoces et tardives (grossesse extra-utérine, fausse couche spontanée, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in-utéro…) (72). De plus, il peut avoir un effet de confusion sur les marqueurs de la réserve ovarienne, car il a été observé que l'AMH et le CFA ont un pouvoir prédictif significativement plus faible pour la réponse ovarienne chez les fumeurs (69). Dans notre étude, le statut tabagique était comparable dans chaque groupe. L'IMC a également été

pris en compte, car le surpoids est associé à de moins bons résultats en en AMP (moins de naissances vivantes, de grossesses cliniques et plus de fausses couches)(70) ainsi qu'à une qualité d'ovocytes plus médiocre (73,74). En ce qui concerne l'influence du surpoids sur les marqueurs de réserve ovarienne, les études sont discordantes (74–76). Dans notre étude, la valeur de l'IMC était comparable.

L'analyse des caractéristiques démographique nous permet de raisonner en matière d'organisation de la stimulation et de prédiction de la réponse ovarienne mais n'informe pas réellement sur la qualité ovocytaire. C'est pour cela qu'il était nécessaire d'évaluer le rapport de l'ovocytes matures et d'une caractéristique embryonnaire afin de juger de la compétence ovocytaire.

La comparaison des taux de fécondation n'a mis en évidence aucune différence significative entre les groupes. Notre étude sous-estime le taux de fécondation du fait d'un certain nombres d'embryons non visualisés au stade zygote. Ce résultat peut également suggérer une corrélation plus faible que prévu du taux de fécondation à la compétence des ovocytes ou une absence d'altération de la qualité de l'ovocyte en cas de discordance. Toutefois, il n'y a pas non plus de différence significative entre les 2 groupes concordants. Ceci peut s'expliquer par la comparabilité des groupes en termes d'âge, d'IMC et tabac, principaux facteurs pouvant altérer la qualité ovocytaire. Ainsi, à âge égal, le CFA et l'AMH ne serait pas synonyme de qualité ovocytaire. Les résultats du ratio des embryons clivés et embryons utiles par ovocytes matures sont superposables. Finalement, même si les ovocytes recueillis sont moins nombreux, ils ne seraient pas pour autant de moins bonne qualité puisqu'ils donnent proportionnellement autant d'embryons.

Le taux de grossesse et le taux d'implantation ont également était étudiés mais ne montraient pas de différence entre les groupes. L'interprétation de ces résultats doit être prudente du fait l'implication majeure des facteurs utérins, endométriaux, vasculaires et immunologiques dans le mécanisme complexe de l'implantation (77).

Sur le plan méthodologique, il aurait été plus approprié de répartir la population en quartiles pour déterminer les différents groupes plutôt qu'une répartition binaire même si celle-ci s'appuie sur des données de la littérature (30,50,51). Nous aurions également pu comme Alebic (66), élaborer à partir des données des patientes, une formule afin de calculer le taux

d’AMH attendu en fonction du CFA. L’analyse de covariance nous a permis de nous affranchir des caractéristiques démographiques présentant des différences significatives entre les groupes, en particulier l’âge.

Les raisons de ces discordances entre l’AMH et le CFA ne sont pas encore certaines. Est-ce les cellules de la granulosa « hyperactives », qui sécrèteraient trop d’AMH entrainant ainsi une discordance dans le sens dAMPSsup ? Ou bien, à l’inverse, une incompétence de la granulosa à produire assez d’AMH dans le sens dCFAsup ? Ceci peut s’expliquer par le fait que les follicules ne sont peut-être pas pourvus de façons égales en cellules de la granulosa. Ainsi, une image échographique d’un follicule contenant peu de cellules de la granulosa donnera une discordance type dCFAsup. Le taux sérique d’AMH ne serait donc pas le reflet exact de la mesure du CFA, c’est à dire des follicules mesurés entre 2 et 9 mm.

Il est établi que le pic de production d’AMH survient dans les petits follicules antraux jusqu’à 8 mm (29), au-delà desquels la production diminue. Une autre étude a montré que la concentration d’AMH dans le liquide folliculaire chute entre les follicules de 3 à 9 mm, et atteint un niveau négligeable dans les follicules de plus de 10 mm (78). Toutefois, les follicules pré-antraux et petits follicules antraux contribuant à la production d’AMH ne se développeraient pas tous jusqu’à maturité complète, et donc n’aboutiraient pas tous à la production d'un ovocyte. De même, les follicules atrétiques ne sécrètent pas d’AMH (28) mais sont comptés dans le CFA. De ce fait, la mesure du CFA pourrait avoir une tendance à surestimer le nombre de follicules car il mesure inévitablement les follicules atrétiques en même temps que les follicules en croissance. En d'autres termes, ce que nous avons compté dans la mesure CFA pourrait ne pas tous produire la même quantité d'AMH en même temps.

De plus nous ne pouvons nier une certaine subjectivité dans la mesure du CFA liée à la variabilité inter et intra-opérateur. Cette variabilité est d’autant plus importante chez les patientes est en surpoids, que le nombre d’opérateur est grand et que celui-ci est peu expérimenté (27). Idéalement, toutes les échographies devraient être effectuées par un nombre limité d’opérateurs avertis ce qui n’est pas le cas dans notre étude. De la même façon, les dosages de l’AMH n’ayant pas été réalisés systématiquement dans le même laboratoire, une variabilité dépendante des kits de dosage (79,80) pourrait également contribuer à cette discordance. De plus, le CFA est un marqueur qui s’altère plus tardivement que le dosage de l’AMH. En effet, chez les patientes normo-ovulantes, le taux d’AMH mesuré

à 3 ans d'intervalle, diminue de façon significative alors que le CFA n'est pas modifié (6). Ce décalage participerait à expliquer la discordance dans le sens où l'AMH est moins élevée que ce qui était attendu par rapport au CFA. Afin de s'affranchir de ces variabilités, il serait souhaitable de centraliser et harmoniser le dosage de l'AMH et la mesure du CFA avec un personnel spécialement formé.

Nous avons évalué la compétence ovocytaire par le nombre d'ovocytes matures et le taux de fécondation (56) mais il n'existe aucun consensus sur la définition d'un ovocyte de bonne qualité. Globalement, la compétence ovocytaire est définie par sa capacité à terminer sa maturation, être fécondé et à aboutir au développement d'un embryon capable de s'implanter. Des efforts constants ont été déployés pour comprendre ces mécanismes ils sont encore difficiles à maitriser ce qui rend la compétence ovocytaire un critère d'évaluation délicat pour toute étude. Une autre alternative au taux de fécondation et nombre d'ovocytes matures serait l'évaluation de la morphologie embryonnaire grâce aux classifications (Z-score, BLEFCO, Gardner, consensus d'Istanbul) utilisées usuellement pour aider le biologiste à déterminer le potentiel d'un embryon. Le taux d'aneuploïdies, la cinétique du développement embryonnaire, le taux de fragmentation, l'évaluation nucléaire, sont des caractéristiques du développement embryonnaire précoce pouvant refléter la compétence d'un ovocyte (59,81,82). De même, un des critères qui affirmerait qu'un ovocyte est de bonne qualité serait sa capacité à aboutir au développement d'un embryon jusqu'au stade de blastocyste. La culture prolongée aurait un effet sélectif sur les embryons permettant de retenir les plus qualitatifs ; le nombre de blastocyste par ovocyte injecté serait très intéressant à évaluer. L'idéal serait de disposer d'un nombre plus important de patientes et qu'elles soient comparables sur tous les plans, à l'exception de leurs résultats d'AMH et de CFA ; cela impliquerait de rendre nos critères d'exclusion beaucoup plus exigeants.

V. CONCLUSION

Cette étude s'est intéressée aux nombreuses femmes présentant une discordance dans les marqueurs de la réserve ovarienne et a permis d'évaluer leur pronostic en FIV. Les patientes présentant une discordance entre l'AMH et le CFA ont une réponse ovarienne à la stimulation intermédiaire par rapport aux groupes témoins extrêmes. Lorsqu'il existe une

discordance, les résultats sont plus favorables quand c'est l'AMH qui est plus élevée que le CFA mesuré ne le laisserait prétendre ; ces patientes ont un plus grand nombre d'ovocytes récupérés et d'embryons au stade précoces. Toutefois, il ne semble pas que la qualité ovocytaire soit altérée en cas de discordance. Ce résultat doit être interprété avec prudence du fait de la difficulté à définir les critères de bonne qualité ovocytaire.

En revanche, notre étude donne des précisions pour l'individualisation du traitement de stimulation. L'attitude du clinicien devant une discordance de ces deux marqueurs devrait être la vérification du CFA par un opérateur expérimenté et le dosage de l'AMH dans un laboratoire de référence. Si la discordance persiste, il serait judicieux d'adopter une dose supérieure de gonadotrophine par rapport aux femmes présentant des mesures concordantes basses d'AMH et de CFA et d'informer les couples du caractère péjoratif sur les résultats en FIV lorsque leur CFA est plus élevé que l'AMH dosée. Il serait intéressant de confirmer ces résultats par une étude prospective, multicentrique de plus grande ampleur.

THÈSE SOUTENUE PAR : CITA Laura

TITRE :

ÉVALUATION DE L'IMPACT D'UNE DISCORDANCE ENTRE HORMONE ANTI-MÜLLERIENNE ET COMPTE DES FOLLICULES ANTRAUX SUR LA COMPETENCE OVOCYTAIRE EN FIV ICSI

CONCLUSION :

Cette étude s'est intéressée aux nombreuses femmes présentant une discordance dans les signes de déclin de la réserve ovarienne et a permis d'évaluer leur pronostic en FIV. Les patientes présentant une discordance entre l'AMH et le CFA ont une réponse ovarienne à la stimulation intermédiaire par rapport aux groupes témoins extrêmes. Lorsqu'il existe une discordance, les résultats sont plus favorables quand l'AMH attendue est plus élevée que le CFA mesuré ; ces patientes ont un plus grand nombre d'ovocytes récupérés et d'embryons au stade précoces. Toutefois, il ne semble pas que la qualité ovocytaire soit altérée en cas de discordance. Ce résultat doit être interprété avec prudence du fait de la difficulté à définir les critères de bonne qualité ovocytaire. Pour l'individualisation du traitement de stimulation ; l'attitude du clinicien devant une discordance de ces deux marqueurs devraient être la vérification du CFA par un opérateur expérimenté et le dosage de l'AMH dans un laboratoire de référence. Si la discordance persiste, il serait judicieux d'adopter une dose intermédiaire de gonadotrophine par rapport aux femmes présentant des catégories concordantes d'AMH et de CFA et d'informer les couples du caractère péjoratif sur les résultats en FIV lorsque leur CFA est plus faible que l'AMH dosée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 12/09/17

LE DOYEN

Pour le Président
et par délégation
Pour le Directeur Administratif
La Directrice Administrative
Sylvie BERTHEJUDE

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Pascale HOFFMANN

VI. BIBLIOGRAPHIE :

1. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm

2. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. Reprod Biomed Online. oct 2015;31(4):486-96.

3. Li HWR, Lee VCY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. PloS One. 2013;8(4):e61095.

4. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN, Blankenstein M, Fauser BCJM, teJong FH, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. Hum Reprod Oxf Engl. avr 2003;18(4):700-6.

5. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2008;23(3):699-708.

6. de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril. févr 2002;77(2):357-62.

7. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update. févr 2011;17(1):46-54.

8. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. déc 2006;12(6):685-718.

9. Ferté-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. [Evaluation of the ovarian reserve]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). déc 2010;39(8 Suppl 2):S27-33.

10. Hendriks DJ, Mol B-WJ, Bancsi LFJMM, Te Velde ER, Broekmans FJM. 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. févr 2005;83(2):291-301.

11. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Fertil Steril. mars 2009;91(3):705-14.

12. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. févr 2010;93(3):855-64.

13. Vernaeve V, Reis Soares S, Budak E, Bellver J, Remohi J, Pellicer A. [Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation]. Gynecol Obstet Fertil. oct 2007;35(10):1015-23.

14. Madankumar R, Cohen MA, Brenner SH. Age and fertility. Primary Care Update OB/GYNS 2003;10:270–3.

15. de Bruin JP, Dorland M, Spek ER, Posthuma G, van Haaften M, Looman CWN, et al. Age-related changes in the ultrastructure of the resting follicle pool in human ovaries. Biol Reprod. févr 2004;70(2):419-24.

16. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocr Rev. août 2009;30(5):465-93.

17. Pellestor F. Frequency and distribution of aneuploidy in human female gametes. Hum Genet. janv 1991;86(3):283-8.

18. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. févr 2007;114(2):170-86.

19. Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. PloS One. 27 janv 2010;5(1):e8772.

20. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. Reprod Biomed Online. mai 2007;14(5):602-10.

21. Göksedef BP, Idiş N, Görgen H, Asma YR, Api M, Cetin A. The correlation of the antral follicle count and Serum anti-mullerian hormone. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2010;11(4):212-5.

22. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Comparing four ovarian reserve markers--associations with ovarian response and live births after assisted reproduction. Acta Obstet Gynecol Scand. oct 2015;94(10):1056-63.

23. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Fertil Steril. mars 2009;91(3):705-14.

24. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. Hum Reprod Oxf Engl. avr 2009;24(4):867-75.

25. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. Hum Reprod Update. août 2014;20(4):560-70.

26. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Ultrasound tests of ovarian reserve; a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. Hum Fertil Camb Engl. juin 2009;12(2):95-106.

27. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Bancsi LF, Habbema JDF, Looman CWN, Te Velde ER. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. sept 2002;20(3):270-5.

28. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod. févr 2004;10(2):77-83.

29. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, et al. Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. Mol Hum Reprod. août 2013;19(8):519-27.

30. Melo MAB, Garrido N, Alvarez C, Bellver J, Meseguer M, Pellicer A, et al. Antral follicle count (AFC) can be used in the prediction of ovarian response but cannot predict the oocyte/embryo quality or the in vitro fertilization outcome in an egg donation program. Fertil Steril. janv 2009;91(1):148-56.

31. Grootegoed JA, Baarends WM, Themmen AP. Welcome to the family: the anti-müllerian hormone receptor. Mol Cell Endocrinol. avr 1994;100(1-2):29-34.

32. Munsterberg A, Lovell-Badge R. Expression of the mouse anti-Müllerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. Development. 1991 Oct;113(2):613-24. [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gaelnomade-2.grenet.fr/pubmed/1782869

33. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. oct 1999;84(10):3836-44.

34. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS, ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology--AMH Round Table. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? Hum Reprod Oxf Engl. sept 2009;24(9):2264-75.

35. Somunkiran A1, Yavuz T, Yucel O, Ozdemir I. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 Oct;134(2):196-201 [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gaelnomade-2.grenet.fr/pubmed/17335955

36. Fanchin R, Taieb J, Lozano DHM, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. Hum Reprod Oxf Engl. avr 2005;20(4):923-7.

37. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. Hum Reprod Oxf Engl. mars 2007;22(3):766-71.

38. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gaelnomade-2.grenet.fr/pubmed/11861535

39. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. Reprod Camb Engl. nov 2002;124(5):601-9.

40. Tsepelidis S, Demeestere I, Delbaere A, Gervy C, Englert Y. [Anti-mullerian hormone and its role in the regulation of ovarian function. Review of the literature]. Rev Med Brux. juin 2007;28(3):165-71.

41. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. juin 2014;20(3):370-85.

42. Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. J Clin Endocrinol Metab. oct 2006;91(10):4064-9.

43. Kevenaar ME, Themmen APN, Laven JSE, Sonntag B, Fong SL, Uitterlinden AG, et al. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. Hum Reprod Oxf Engl. juin 2007;22(6):1547-54.

44. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. J Clin Endocrinol Metab. févr 1996;81(2):571-6.

45. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. J Clin Endocrinol Metab. sept 2008;93(9):3478-83.

46. van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen APN, de Jong FH, Peeters PHM, van der Schouw YT, et al. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. J Clin Endocrinol Metab. juin 2008;93(6):2129-34.

47. Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. A single test of antimullerian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause. Menopause N Y N. août 2009;16(4):797-802.

48. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update. avr 2010;16(2):113-30.

49. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. Hum Reprod Oxf Engl. août 2006;21(8):2022-6.

50. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, et al. Prediction

of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. Fertil Steril. sept 2012;98(3):657-63.

51. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. Fertil Steril. nov 2004;82(5):1323-9.

52. Cupisti S, Dittrich R, Mueller A, Strick R, Stiegler E, Binder H, et al. Correlations between anti-müllerian hormone, inhibin B, and activin A in follicular fluid in IVF/ICSI patients for assessing the maturation and developmental potential of oocytes. Eur J Med Res. 14 déc 2007;12(12):604-8.

53. Smeenk JMJ, Sweep FCGJ, Zielhuis GA, Kremer JAM, Thomas CMG, Braat DDM. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracyoplasmic sperm injection. Fertil Steril. janv 2007;87(1):223-6.

54. Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen APN, et al. Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? Reprod Biomed Online. mai 2008;16(5):664-70.

55. Guerif F, Lemseffer M, Couet M-L, Gervereau O, Ract V, Royère D. Serum antimüllerian hormone is not predictive of oocyte quality in vitro fertilization. Ann Endocrinol. sept 2009;70(4):230-4.

56. Fournier A, Torre A, Delaroche L, Gala A, Mullet T, Ferrières A, et al. [Quality of oocytes and embryos from women with polycystic ovaries syndrome: State of the art]. Gynecol Obstet Fertil Senol. août 2017;45(7-8):429-38.

57. Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S. Different serum anti-Müllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. Arch Gynecol Obstet. nov 2011;284(5):1295-301.

58. Coticchio G, Sereni E, Serrao L, Mazzone S, Iadarola I, Borini A. What criteria for the definition of oocyte quality? Ann N Y Acad Sci. déc 2004;1034:132-44.

59. Ebner T, Moser M, Tews G. Is oocyte morphology prognostic of embryo developmental potential after ICSI? Reprod Biomed Online. avr 2006;12(4):507-12.

60. Hoodbhoy T, Talbot P. Mammalian cortical granules: contents, fate, and function. Mol Reprod Dev. déc 1994;39(4):439-48.

61. May-Panloup P, Chrétien M-F, Malthièry Y, Reynier P. [Mitochondria and reproduction]. Med Sci MS. sept 2004;20(8-9):779-83.

62. Henrion G, Brunet A, Renard JP, Duranthon V. Identification of maternal transcripts that progressively disappear during the cleavage period of rabbit embryos. Mol Reprod Dev. août 1997;47(4):353-62.

63. Christians E, Rao VH, Renard JP. Sequential acquisition of transcriptional control during early embryonic development in the rabbit. Dev Biol. juill 1994;164(1):160-72.

64. Li HWR, Lee VCY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Ovarian response and cumulative live birth rate of women undergoing in-vitro fertilisation who had discordant anti-Mullerian hormone and antral follicle count measurements: a retrospective study. PloS One. 2014;9(10):e108493.

65. Klenov V, Jungheim E. AntiMullerian hormone (AMH) is a better predictor of response to controlled ovarian hyperstimulation (COH) than antral follicle count (AFC) in women with discordant markers of ovarian reserve. Fertil Steril. 1 sept 2016;106(3):e123-4.

66. Alebic MŠ, Stojanovic N, Dewailly D. Discordance between serum anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts: not only technical issues. Hum Reprod Oxf Engl. 01 2018;33(6):1141-8.

67. Abbara A, Vuong LN, Ho VNA, Clarke SA, Jeffers L, Comninos AN, et al. Follicle Size on Day of Trigger Most Likely to Yield a Mature Oocyte. Front Endocrinol. 2018;9:193.

68. Freour T, Masson D, Dessolle L, Allaoua D, Dejoie T, Mirallie S, et al. Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. Arch Gynecol Obstet. avr 2012;285(4):1177-82.

69. Freour T, Dessolle L, Jean M, Masson D, Barriere P. Predictive value of ovarian reserve markers in smoking and non-smoking women undergoing IVF. Reprod Biomed Online. juin 2010;20(6):857-60.

70. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. oct 2011;23(4):421-39.

71. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Eijkemans MJC, de Jong FH, Habbema JDF, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. Fertil Steril. févr 2002;77(2):328-36.

72. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. Hum Reprod Update. févr 2009;15(1):31-44.

73. Singh N, Gupta P, Mittal S, Malhotra N. Correlation of body mass index with outcome of in vitro fertilization in a developing country. Arch Gynecol Obstet. janv 2012;285(1):259-63.

74. Malhotra N, Bahadur A, Singh N, Kalaivani M, Mittal S. Does obesity compromise ovarian reserve markers? A clinician's perspective. Arch Gynecol Obstet. janv 2013;287(1):161-6.

75. Halawaty S, ElKattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H. Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. juill 2010;32(7):687-90.

76. Kriseman M, Mills C, Kovanci E, Sangi-Haghpeykar H, Gibbons W. Antimullerian hormone levels are inversely associated with body mass index (BMI) in women with polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet. sept 2015;32(9):1313-6.

77. Christiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Curr Opin Obstet Gynecol. juin 2006;18(3):304-12.

78. Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, Rosendahl M, Byskov AG, Ernst E. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. Hum Reprod Oxf Engl. mai 2010;25(5):1282-7.

79. Nelson SM, Pastuszek E, Kloss G, Malinowska I, Liss J, Lukaszuk A, et al. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays. Fertil Steril. oct 2015;104(4):1016-1021.e6.

80. Pearson K, Long M, Prasad J, Wu YY, Bonifacio M. Assessment of the Access AMH assay as an automated, high-performance replacement for the AMH Generation II manual ELISA. Reprod Biol Endocrinol RBE. 16 févr 2016;14:8.

81. Atlas d'embryologie de l'ESHREIndex [Internet]. Eshre. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: http://atlas.eshre.eu/home

82. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Hum Reprod Oxf Engl. juin 2011;26(6):1270-83.

ÉVALUATION DE L'IMPACT D'UNE DISCORDANCE ENTRE HORMONE ANTI-MÜLLERIENNE ET COMPTE DES FOLLICULES ANTRAUX SUR LA COMPETENCE OVOCYTAIRE EN FIV ICSI

Objectif : L'hormone anti-müllerienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA) se sont démarqués comme des marqueurs fiables de la réserve ovarienne pour prédire la réponse ovarienne à la stimulation en fécondation in vitro (FIV). Notre étude a évalué l'impact d'une discordance entre l'AMH et le CFA sur la compétence ovocytaire et déterminer son implication sur la réponse ovarienne en FIV ICSI.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 534 patientes prises en charge pour leur première tentative de FIV ICSI à l'hôpital de Grenoble entre Janvier 2015 et 2019. Deux valeurs seuils ont défini la discordance entre l'AMH et le CFA ; respectivement 1.1 ng/ml et 12. Les patientes ont ensuite été classées en quatre groupes : deux concordants (dit « plus » si supérieur aux seuils et « moins » si inférieur) et deux discordants (nommé « dAMHsup » si AMH supérieure au seuil et CFA inférieur et « dCFAsup » si l'inverse).

Résultats : Les patientes du groupe concordant « plus » et dAMHsup avaient une meilleure réponse ovarienne à la stimulation que le groupe concordant « moins » et dCFAsup ; leur nombre d'ovocytes matures et d'embryons précoces étaient plus élevés et les échecs de fécondation moins fréquents. Le taux de fécondation et le ratio entre embryons et ovocytes matures étaient comparables.

Conclusion : Lorsque le CFA et l'AMH sont discordants, la réponse ovarienne est intermédiaire par rapport aux groupes concordants extrêmes. Les femmes ayant une AMH supérieures au CFA mesuré, ont tendance à mieux répondre à la stimulation. L'AMH parait être un marqueur plus fiable que le CFA. Il semble qu'une discordance n'impacte pas la compétence ovocytaire.

IMPACT OF ANTI MÜLLERIAN HORMONE AND ANTRAL FOLLICLE COUNT DISCORDANCE AMONG INFERTILE WOMEN UNDERGOING ICSI IN-VITRO FERTILIZATION.

Objective : Anti-Mullerian hormone (AMH) and antral follicle count (AFC) are usually defined as the best and comparable markers of ovarian reserve to predict ovarian response to stimulation during in vitro fertilization (IVF). Our study consisted in evaluating impact of discordance between AFC and AMH on oocyte competens and assessing its implcation on ovarian response in ICSI IVF.

Materials and methods : This is a retrospective study on 536 womend undergoing the first ICSI IVF cycle at the Grenoble university hospital between January, 2015 ans 2019. AMH and AFC discordance was defined according two cut-off ; respecively 1.1 ng/ml and 12. This allowed categorization subjects into four groups : two groups with concordant markers (nominate concordant « plus » if it's above the cut-off and concordant « minus » if it's below) and two groups with discordants markers (nominate « dAMHsup group » if AMH is above the cut-off and CFA below, and « dCFAsup group » for the opposite).

Results : Women in concordant « plus » and AMH groups had a better ovarian response than concordant « minus » and CFA groups. Their numbers of retrieved mature oocytes and numbers of embryos was higher and fertilization failures were less frequently. The fertilization rate and ratio between embryos and retrieved oocytes were similar.

Conclusion : When AMH and AFC are discordant, the ovarian responsiveness is intermediate, between the both concordant groups. Women who have AMH higher than AFC tend to respond better to stimulation. AMH would be a relible markers than AFC in case of discordance.