

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

Années universitaires 2012-2016

**Prise en charge des femmes infertiles avec
Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK)
ou Ovaires Polykystiques asymptomatiques
(OPK-L) :
Evaluation des pratiques au CHU de Nantes**

Mémoire rédigé et soutenu par :

BERKI Barbara

Née le 20 juin 1992

Directeur de Mémoire : Pr. Paul BARRIERE

Remerciements

En premier lieu, j'adresse mes remerciements au Professeur Paul Barrière en tant que directeur de mémoire, pour son aide, ses conseils avisés et sa confiance.

Je remercie le Docteur Tiphaine Lefebvre, interne de DES de Gynécologie Médicale avec qui ce travail a été rédigé en collaboration, pour ses connaissances et sa disponibilité.

Merci à tous les membres de l'équipe du service de Médecine de la Reproduction du CHU de Nantes pour leur accueil et leur aide, particulièrement le Docteur Agnès Colombel, endocrinologue, pour ses précieux conseils et sa relecture.

Merci à toutes les enseignantes de l'école des sages-femmes et particulièrement à Mme Pascale Garnier pour sa disponibilité.

Merci à Jean-Mi pour ses conseils, à maman pour son aide précieuse, à ma soeur et à Yoann et à toutes les personnes qui m'ont aidée et soutenue de près ou de loin dans l'élaboration de ce mémoire.

Merci à la promo 2016 pour avoir rendu ces quatre années inoubliables.

Table des matières

Introduction	1
Généralités.....	2
1. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).....	2
2. Les causes d'infertilité chez les femmes SOPK	5
3. La prise en charge en infertilité hors AMP.....	6
3.1. Les mesures adjuvantes	6
3.2. Les différents traitements d'induction de l'ovulation (IO)	8
3.3. Traitement chirurgical : le drilling ovarien.....	17
4. Les méthodes de médecine de la reproduction ou assistance médicale à la procréation (AMP)	19
4.1. Les inséminations intra-utérines	19
4.2. Les FIV (ICSI).....	21
4.3. Les différentes gonadotrophines.....	25
4.4. Le déclenchement de l'ovulation	27
4.5. Soutien de phase lutéale	28
4.6. Les risques d'HSO.....	28
4.7. Eventuels prétraitements	28
5. Conclusion.....	29
6. Objectifs de notre étude.....	30
Matériels et méthodes	31
1. Population étudiée.....	31
1.1. Critères d'inclusion	31
1.2. Critères d'exclusion	32
2. Déroulement de l'étude.....	33
2.1. Caractéristiques globales de base des couples	33
2.2. Les traitements et caractéristiques de prise en charge des couples.....	34
2.3. Analyses statistiques	34
Résultats	36
1. Caractéristiques globales de la population.....	36

1.1.	IS avec utilisation de CC.....	36
1.2.	IS avec utilisation de gonadotrophines.....	37
1.3.	FIV.....	39
1.4.	Transfert d'embryon congelé (TEC).....	41
2.	Comparaisons des caractéristiques	44
2.1.	Comparaison entre le groupe IS par gonadotrophines et les groupes FIV+TEC	44
2.2.	Comparaisons entre les groupes FIV et TEC.....	44
3.	Issues des prises en charge en infertilité au CHU de Nantes.....	45
3.1.	En IS avec utilisation de CC.....	45
3.2.	En IS avec utilisation de gonadotrophines	45
3.3.	En FIV	45
3.4.	En TEC.....	46
4.	Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon.....	47
4.1.	Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon en IS avec CC	47
4.2.	Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon en IS avec gonadotrophines.....	47
4.3.	Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon en FIV	51
4.4.	Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon en TEC.....	55
	Discussion.....	57
1.	Résultats de notre étude : pratiques au CHU de Nantes et validité extrinsèque	57
1.1.	Les phénotypes	57
1.2.	Les mesures adjuvantes	57
1.3.	La prise en charge thérapeutique de l'infertilité des femmes OPK-L et SOPK : les "recommandations" et nos pratiques.....	58
1.4.	Facteurs prédictifs de naissance vivante, de grossesse et d'arrêt de cycles : nos pratiques au CHU et validité extrinsèque	61
2.	Forces de notre étude.....	64
3.	Faiblesses de notre étude.....	65
4.	Propositions d'amélioration de la prise en charge globale de la femme avec SOPK .	65
	Conclusion	67
	Bibliographie	68

Liste des abréviations

17OHP : 17-hydroxyprogestérone

Ac : anticorps

AG : anesthésie générale

Ag : antigène

AL : anesthésie locale

AMH : hormone anti-müllérienne

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANOVA : analysis of variance, analyse de la variance

CC : citrate de clomifène (Clomid ©)

CFA : compte de follicules antraux

CG : cellules de la granulosa

CHU : centre hospitalier universitaire

DMO : densité minérale osseuse

E2 : œstradiol

ESHRE : European society of human reproduction and embryology

FCS : fausse couche spontanée

FIV : fécondation *in vitro*

FSH : follicle stimulating hormone : hormone folliculostimulante

FSHrec : FSH recombinante

FSHu : FSH urinaire

GEU : grossesse extra-utérine

GnRH : gonadotropin-releasing hormone, gonadolibérine

HA : hyperandrogénie clinique

HCG : human chorionic gonadotrophin hormone, hormone gonadotrope chorionique humaine

HDL : high density lipoprotein, lipoprotéine de haute densité

HGPO : hyperglycémie provoquée orale

hMG : human menopausal gonadotrophin, gonadotrophine humaine post-ménopausique

HSO : hyperstimulation ovarienne

HTA : hypertension artérielle

IAC : insémination avec sperme du conjoint

IAD : insémination avec sperme de donneur

IC : intervalle de confiance

ICSI : intra-cytoplasmic sperm injection, injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

IGF : insulin-like growth factor, facteur de croissance ressemblant à l'insuline

IGFBP : insulin-like growth factor-binding protein, protéine de liaison à l'IGF

IUI : insémination intra-utérine

IMC : indice de masse corporelle : kilogramme/(taille en mètre)²

IMG : interruption médicale de grossesse
IO : induction de l'ovulation
IS : induction simple
IVG : interruption volontaire de grossesse
J : jour du cycle
LDL : low density lipoprotein, lipoprotéine de basse densité
LH : hormone lutéïnistante
OA : oligoanovulation
OATS : oligo-asthéo-térato-spermie
OHP : 17 hydroxyprogestérone
OMPK : ovaires micropolykystiques
OMS : organisation mondiale de la santé
OPK : ovaires polykystiques
OPK-like : ovaires polykystiques-like
OR : odds-ratio
Pg : progestérone
PRL : prolactine
RE : récepteurs hormonaux à œstrogène
rFSH : récepteur à la FSH
S : jour de la stimulation
SA : semaine d'aménorrhée
SC : sous-cutané
SERM : selective estrogen receptor modulator, modulateur sélectif des récepteurs à œstrogène
SHBG : sex hormone-binding protein, glycoprotéine se liant aux hormones sexuelles
SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
T : testostérone
TEC : transfert d'embryon congelé
TSH : thyroid-stimulating hormone, thyroestimuline
TSHus : hormone thyroestimulante ultrasensible
WHO : world health organisation

Liste des figures

Figure 1: Score de Ferriman et Gallwey	3
Figure 2 : Rationnel pour l'utilisation du dosage de l'AMH sérique comme une sonde pour les ovaires polykystiques	4
Figure 3 : Proposition de stratégie par les auteurs Lillois pour établir le diagnostic de SOPK	5
Figure 4 : conséquences biologiques de l'insulinorésistance et de l'hyperinsulinémie	7
Figure 5 : Mécanismes physiopathologiques du CC	9
Figure 6 : Mécanisme physiologique du létrozole	11
Figure 7 : Protocole step up conventionnel et step up chronic low dose	14
Figure 8 : Protocole step down	15
Figure 9 : Protocole séquentiel	17
Figure 10 : Protocole long agoniste avec début en phase lutéale	22
Figure 11 : Protocole long avec début en phase folliculaire	23
Figure 12 : Protocole agoniste court	23
Figure 13 : Protocole antagoniste	24
Figure 14 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge des femmes infertiles avec SOPK	29

Liste des tableaux

Tableau 1 : Statistiques descriptives de la population en stimulation simple.....	38
Tableau 2 : Statistiques descriptives de la population en fécondation <i>in vitro</i> et transfert d'embryon congelé	42
Tableau 3: Issues des prises en charge	46
Tableau 4 : Issues des grossesses cliniques par cycle.....	47
Tableau 5 : Régression logistique univariée en IS avec gonadotrophines	50
Tableau 6 : Régression logistique univariée en FIV	53
Tableau 7 : Régression logistique multivariée en IS par gonadotrophines et en FIV.....	54
Tableau 8 : Régression logistique univariée en TEC	56

Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a été décrit pour la première fois en 1935 par Stein-Leventhal. Il concerne 5 à 10% des femmes en âge de procréer dans le monde. C'est la cause la plus fréquente de dysovulation, d'infertilité et d'hyperandrogénie féminine. Toutes les femmes SOPK ne sont pas infertiles, la qualité ovocytaire, la fertilité et les chances d'implantation peuvent être ceux de la population générale.

Le SOPK augmente la durée de conception par les pathologies métaboliques (hyperandrogénie, hyperinsulinisme, obésité) qui peuvent survenir. Pendant leur grossesse, les femmes ont un surrisque de développer un diabète gestationnel, une hypertension artérielle gestationnelle et une pré-éclampsie, augmentant chez les enfants la morbi-mortalité périnatale. (15)

D'après le consensus de Rotterdam en Mai 2003 (2), les femmes atteintes de cette pathologie présentent au moins deux parmi trois critères : une oligo-anovulation ou des troubles du cycle, une hyperandrogénie (HA) clinique ou biologique et/ou des ovaires micropolykystiques (OMPK). L'OMPK est caractérisé par le compte de follicules antraux (CFA), corrélé au taux d'AMH (hormone antimüllérienne) sanguin.

Pour notre étude, nous avons sélectionné les couples dont la femme présente un SOPK, suivis au CHU de Nantes dans le service de médecine de la reproduction entre Janvier 2009 et Mai 2015. Afin d'augmenter la puissance de notre étude, nous avons inclus les couples dont la femme a un phénotype ovaires polykystiques-like (OPK-like), c'est-à-dire présentant uniquement un CFA ou un taux d'AMH supérieurs à la normale. Pour y parvenir, nous menons un travail collaboratif du fait de la complexité de l'étude et de l'ampleur de la population sélectionnée.

Nous aborderons dans un premier temps des généralités qui permettent d'expliquer le SOPK et ses conséquences sur la fertilité puis nous détaillerons les traitements possibles hors assistance médicale à la reproduction (AMP) puis en AMP.

Ensuite, nous avons effectué une analyse descriptive de l'échantillon en observant les caractéristiques des couples puis celles des cycles de stimulation. Puis, nous avons analysé de façon univariée et multivariée les facteurs prédictifs de grossesse, d'accouchement et d'arrêt des cycles de stimulation pour chaque traitement proposé aux femmes : les inductions simples (IS) avec citrate de clomifène (CC), les inductions simples avec gonadotrophines, les fécondations *in vitro* (FIV) et les transferts d'embryons congelés (TEC).

L'objectif de notre étude est de mieux comprendre les réponses aux traitements pour permettre une meilleure prise en charge des couples au sein du service. Nous comparerons enfin nos résultats par rapport à la littérature internationale et aux autres centres d'AMP de France grâce à l'Agence de la Biomédecine (ABM).

Généralités

1. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le SOPK est la cause la plus commune et la plus fréquente de dysovulation, d'infertilité et d'hyperandrogénie féminine. Il a été décrit pour la première fois en 1935 par Stein-Leventhal. Ce syndrome touche 5 à 10 % des femmes en âge de procréer dans le monde. La prévalence varie selon la définition utilisée et la population étudiée. (1)

Le diagnostic de SOPK, établi lors de la conférence de consensus de Rotterdam en Mai 2003 (2), organisée par l'American Society for Reproductive Medicine (ASEM) et l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), s'appuie actuellement sur trois critères :

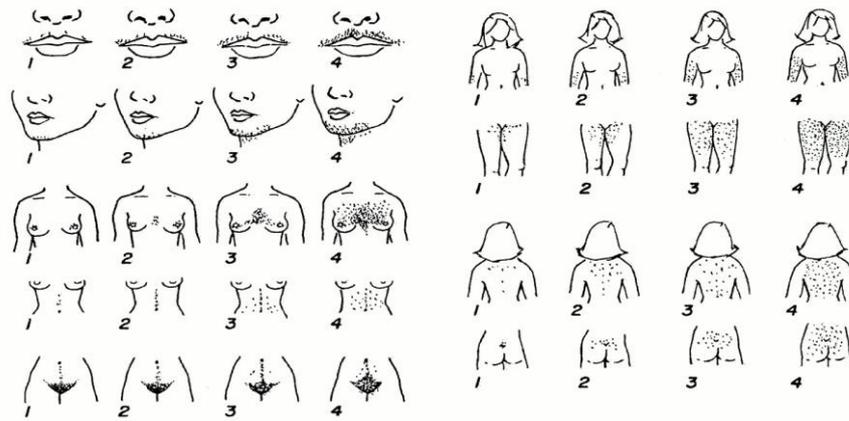
- **L'oligoanovulation (OA) ou des troubles du cycle liés à une dysovulation :** existence d'une aménorrhée (cycles de plus de 3 mois), d'une oligospanioménorrhée (cycles de 45 jours à 3 mois), de cycles longs (cycles de 35 à 45 jours), ou de cycles anovulatoires ou dysovulatoires.
- **L'hyperandrogénie (HA) clinique et/ou biologique :** l'HA clinique est caractérisée par la présence d'un hirsutisme défini par un score de Ferriman et Gallwey supérieur ou égal à 6 (Figure 1) et/ou par une acné ou séborrhée sévère. L'HA biologique est caractérisée par un taux sérique excessif des androgènes tels que la testostérone et/ou l'androstènedione.
- **Des ovaires micropolykystiques morphologiques en échographie (OMPK) :** volume ovarien supérieur ou égal à 10 cm^3 ou une surface ovarienne supérieure ou égale à 5.5 cm^2 et/ou présence d'un nombre de follicules antraux supérieur ou égal à 12 follicules de 2 à 9 mm par ovaire.

La présence de deux items sur les trois permet d'établir le diagnostic de SOPK, après exclusion des diagnostics différentiels tels que l'hyperprolactinémie, un syndrome de Cushing, une forme non classique de déficit en 21-hydroxylase ou une tumeur sécrétant des androgènes.

Selon les items associés, 4 phénotypes du SOPK peuvent être distingués (3):

- OA + HA + OMPK
- OA + HA
- OA + OMPK
- HA + OMPK

Figure 1: Score de Ferriman et Gallwey



La pilosité est cotée de 1 à 4 au niveau de 9 zones, en fonction de sa présence et de son intensité. Le score de Ferriman et Gallwey correspond à la somme de ces cotations. Un hirsutisme est défini par un score supérieur ou égal à 6.

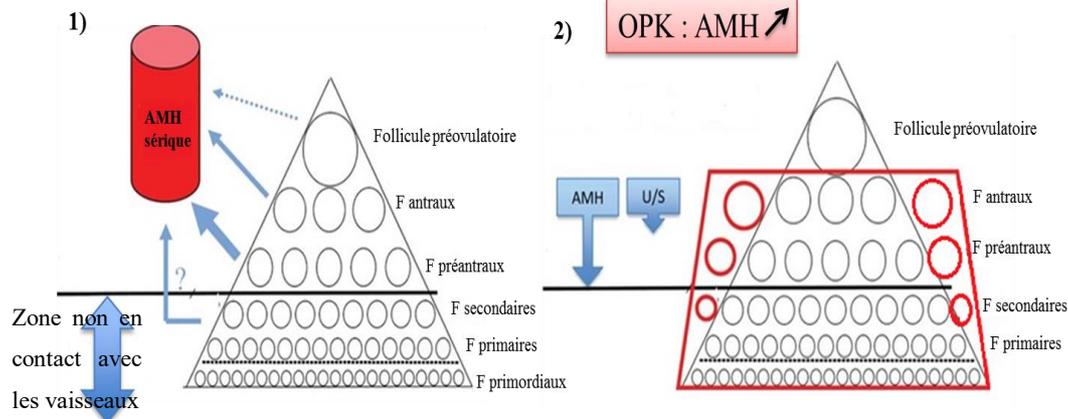
Ferriman D, Gallwey JD, *J Clin Endocrinol Metab*, 1961

La littérature montre que le taux d'hormone antimüllérienne (AMH) sérique chez les femmes avec un SOPK est élevé par rapport aux femmes témoins (4). Cette augmentation semble être liée au nombre accru de follicules notamment ceux de 2 à 5 mm. Elle est également due à une augmentation de l'expression et de la sécrétion de l'AMH par les cellules de la granulosa (CG) de ces follicules (5), suggérée par des taux d'AMH élevés dans le liquide folliculaire des femmes avec un SOPK, surtout chez les patientes en oligoanovulation.

Beaucoup d'auteurs ont rapporté une forte corrélation entre le taux sérique d'AMH et le compte des follicules antraux (CFA) en échographie pelvienne. Cette relation est encore plus importante avec les appareils d'échographie récents permettant de compter les follicules de 1 et 2 mm (6). L'AMH serait plus sensible que le CFA puisqu'elle refléterait la présence de follicules non visibles en échographie (7) ; ce qui explique l'intérêt pour les cliniciens d'utiliser l'AMH sérique pour le diagnostic du SOPK (Figure 2).

L'association forte entre le taux sérique d'AMH et le CFA a amené certains auteurs à comparer les performances de l'un et l'autre dans le diagnostic du SOPK. Mais les résultats sont inhomogènes dans la littérature (8) du fait d'une hétérogénéité des populations, des appareils d'échographie, du seuil d'excès folliculaire utilisé et des dosages de l'AMH rendant des concordances difficiles à établir. Il est donc actuellement impossible de proposer un seuil diagnostique consensuel et universel du taux d'AMH sérique prédictif du SOPK mais il est raisonnable de proposer que l'augmentation de l'AMH sérique soit utilisée comme substitution du terme OPKM dans la classification de Rotterdam. (9)(8)

Figure 2 : Rationnel pour l'utilisation du dosage de l'AMH sérique comme une sonde pour les ovaires polykystiques



AMH : hormone anti-müllérienne ; F : follicules ; OPK : ovaires polykystiques ; U/S : ultra-sons.

1- Tous les follicules en croissance sécrètent de l'AMH mais le taux sérique de l'AMH reflète surtout la sécrétion des plus gros follicules (5 à 8 mm) qui sont en contact avec les vaisseaux sanguins. Le taux d'AMH n'est pas informatif pour le nombre de follicules primordiaux puisqu'ils ne sécrètent pas d'AMH.

2- L'utilisation du dosage de l'AMH est un peu l'équivalent d'une sonde échographique pour le compte des follicules antraux mais plus profonde puisqu'elle reflète la présence de très petits follicules non visibles en échographie.

Figure adaptée de Dewailly and al, Human Reprod Update, 2014

Ainsi, pour certains auteurs, on peut remplacer le 3^{ème} critère de la classification de Rotterdam par un critère mixte appelé "OPK like abnormalities" (OPK-L), associant un critère morphologique (OPKM) et un critère biologique (le taux d'AMH sérique élevé). (9) L'utilisation de l'AMH dans la classification de Rotterdam rend celle-ci plus flexible et plus utilisable notamment dans les cas où l'échographie pelvienne est impossible, ininterprétable ou non informative (par exemple chez les adolescentes ou les femmes obèses). (7)

En conséquence, pour établir le diagnostic de SOPK après exclusion des diagnostics différentiels, les critères d'oligoanovulation (OA) et d'hyperandrogénie (HA) clinique et/ou biologique sont les premiers requis. En cas d'absence de l'un de ces critères, on peut utiliser le critère d'OPK-L. (7,9) (Figure 3)

Les seuils d'AMH sérique et de CFA doivent être revus et validés selon les populations et ethnies, ainsi qu'en fonction des nouveaux dosages et nouveaux appareils, avec la possibilité d'utiliser des seuils locaux.

D'autre part, le taux d'AMH sérique est corrélé à la sévérité des symptômes du SOPK, et en particulier à la sévérité de l'hyperandrogénie (10) et de l'oligoanovulation. (11)

Figure 3 : Proposition de stratégie par les auteurs Lillois pour établir le diagnostic de SOPK

OA ou troubles du cycle	HA clinique et/ou biologique	OPK-L	Diagnostic
+	+	+	SOPK
+	+	-	SOPK
+	-	+	SOPK
-	+	+	SOPK
-	-	+	Femmes normales avec OPK-L = Femmes OPK asymptomatiques
+	-	-	autres cause d'OA
-	+	-	autres causes d'HA

OA : oligoanovulation ; HA : hyperandrogénie ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

OPK-L = OPK like abnormalities : plus de 19 follicules par ovaires en échographie et/ou taux d'AMH sérique supérieur à 35 pmol/l.

Figure adaptée de Catteau-Jonard and al, *mt/ Médecine de la Reproduction Gynécologie Endocrinologie* 2014.

Le SOPK est très souvent associé à des facteurs de risque métaboliques. Ainsi, près de 60% (38 à 88%) des patientes présentent une obésité, 40% une intolérance au glucose, et 10% un diabète de type 2 (12)(13). Les anomalies métaboliques chez les femmes présentant un SOPK sont proches du syndrome métabolique qui est un ensemble de facteurs de risque de développement de pathologies cardiovasculaires : tour de taille supérieur à 80 cm, hypertriglycéridémie, hypertension artérielle (HTA), HDL bas, intolérance aux hydrates de carbone (hyperglycémie à jeun et/ou à 2h de l'HGPO 75g). En conséquence, le SOPK représente non seulement un dysfonctionnement de la fonction de reproduction mais peut également présenter des implications cardiovasculaires plus ou moins sévères pour la santé. De plus, ces anomalies sont associées à des complications de la grossesse, (14) de la santé du futur enfant et de la santé future de la femme. (15)

Ces éléments sont moins fréquents chez les patientes sans hyperandrogénie.

Ainsi, il est indispensable de rechercher ces facteurs et l'existence d'un syndrome métabolique chez toutes les patientes présentant un SOPK.

2. Les causes d'infertilité chez les femmes SOPK

De nombreux facteurs influencent la fonction ovarienne et la fertilité de ces femmes, tels que la dysovulation, le surpoids ou l'obésité, le degré d'hyperandrogénie et le taux élevé de LH.

La première et la plus importante des causes d'infertilité chez les femmes avec SOPK est la dysovulation ou l'oligoanovulation. Plusieurs théories concernant la pathogénèse de cette anovulation ont été développées (16) : une théorie sur une auto inhibition du pool de follicules en croissance liée à leur nombre en excès, une théorie sur l'effet prématuré de la LH sur les CG des follicules, une théorie sur l'arrêt du développement folliculaire secondaire à l'insulinorésistance, une théorie sur l'augmentation de l'activité catéchol-O-méthyl-transférase des CG de ces follicules et une théorie sur l'existence d'anomalies ovocytaires.

Les ovocytes des femmes avec SOPK semblent être de moins bonne qualité menant à une diminution des taux de fécondation par rapport aux nombres d'ovocytes recueillis en FIV. Ces anomalies de maturation folliculaire sont probablement liées à des anomalies paracrines, endocrines et métaboliques responsables d'altérations du microenvironnement pendant la folliculogénèse et la maturation folliculaire.

Le SOPK étant fréquemment associé à des facteurs métaboliques et à une obésité ; or, ces paramètres sont connus pour leur impact négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, sur la maturation folliculaire et l'ovulation, sur la croissance endométriale et la réceptivité utérine, sur l'implantation et sur la grossesse.

3. La prise en charge en infertilité hors AMP

Concernant la prise en charge en médecine de la reproduction des femmes avec un SOPK, il existe de nombreux traitements et pratiques, allant de l'induction simple d'ovulation à la fécondation *in vitro* (FIV). Il est important d'élaborer une prise en charge par étapes en débutant par les traitements les moins invasifs.

3.1. Les mesures adjuvantes

Les patientes avec un SOPK présentent fréquemment une insulinorésistance avec en conséquence une hyperinsulinémie. Celle-ci est responsable d'impacts divers sur différents organes (Figure 4) :

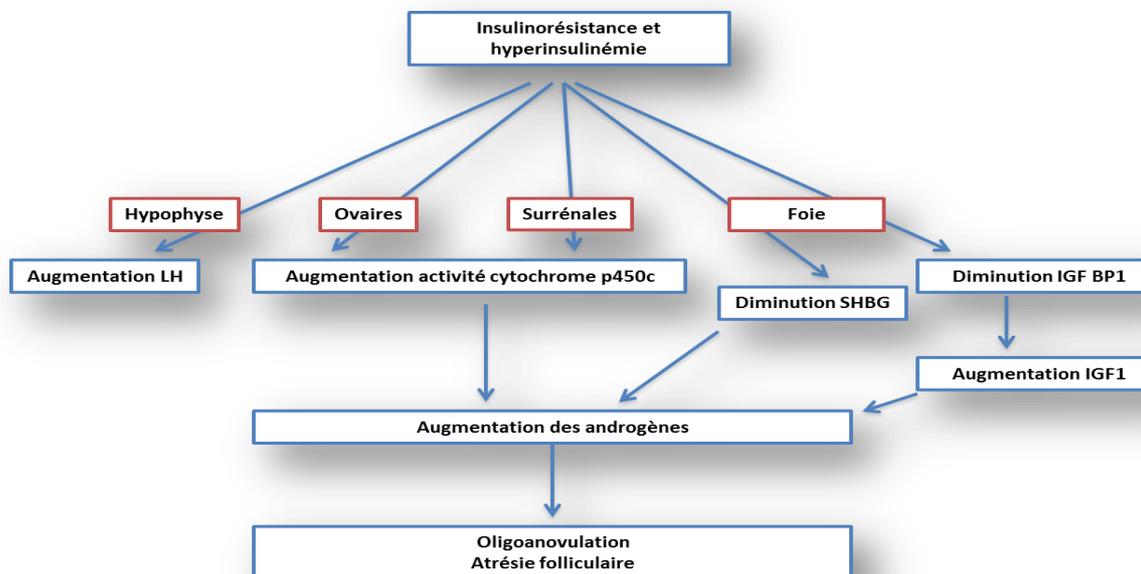
- un impact hypophysaire, responsable d'une LH élevée, et d'une activité cytochrome p450c élevée ;
- un impact ovarien et surrénalien entraînant une activité cytochrome p450c élevée ;
- un impact hépatique responsable d'une diminution de la SHBG, qui entraîne une augmentation de l'activité du cytochrome p450 et une diminution de l'IGF BP1 et en conséquence une augmentation de l'IGF 1.

De ces modifications biologiques, résulte une augmentation des androgènes qui ont pour impact une oligoanovulation et une atrophie folliculaire. (13,15)

Il semble donc utile et indispensable de proposer, avant tout traitement pharmacologique des mesures hygiéno-diététiques avec une perte de poids et de l'exercice

physique, voire un traitement insulinosensibilisateur chez les patientes SOPK présentant une obésité, des facteurs métaboliques et/ou une insulino-résistance. (15)

Figure 4 : conséquences biologiques de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinémie



L'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie ont pour conséquences de nombreuses modifications biologiques (diminution IGF BP1, diminution SHBG, augmentation de l'activité du cytochrome p450c, augmentation de la LH). Il en résulte une augmentation des androgènes pouvant être responsable d'une oligoanovulation et d'une atrésie folliculaire.

3.1.1. Les mesures hygiéno-diététiques

Dans la littérature, il est recommandé d'arrêter la prise de tabac et/ou d'alcool et d'avoir une alimentation variée et équilibrée. (17,18) En cas d'IMC supérieur à 25kg/m², il est conseillé une perte de poids par réduction des apports (500 à 1000 kcal/j en moins), associée à un suivi diététique et psychologique si besoin. Une restriction calorique et une augmentation de l'activité physique permettent une hausse du taux d'ovulations spontanées et de l'efficacité des traitements. Ainsi, une perte de poids de 5 à 10% suffit à améliorer les chances de grossesses spontanées ou induites. Cependant, il est impossible de donner des recommandations sur un type de régime du fait de l'absence de supériorité d'un type de régime par rapport à un autre. Les régimes hyper protéinés ou à faible index glycémique semblent améliorer de façon similaire les paramètres métaboliques et de reproduction mais il est nécessaire de poursuivre les études.

Concernant l'exercice physique, une méta-analyse regroupant cinq essais randomisés contrôlés et trois études de cohortes, conclut qu'une activité physique modérée

supérieure à 30 minutes trois fois par semaine d'une durée moyenne de 12 à 24 semaines améliore l'ovulation et diminue l'insulinorésistance (9 à 30 %) et le poids (5 à 10%) indépendamment de la longueur, du type et de la fréquence de l'activité (19,20).

Une chirurgie bariatrique peut également être proposée selon l'âge, le poids et après évaluation par une équipe spécialisée en nutrition. Cependant, après ce type de chirurgie un délai de 12 à 18 mois avant une grossesse est préconisé ; délai parfois difficilement acceptable en infertilité.

3.1.2. Les traitements insulinosensibilisateurs : la metformine

L'objectif de ce traitement est de diminuer l'insulinorésistance (glycémie et insulinémie) et la production d'androgènes, et par conséquent améliorer la fertilité. La metformine est un biguanide. Il agit en réduisant la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et la glycogénolyse. D'une part il augmente la sensibilité à l'insuline, et favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose. D'autre part, il retarde l'absorption intestinale du glucose. Cependant il ne permet pas de variations significatives du poids, du tour de taille et du rapport tour de taille sur tour de hanche.

Actuellement, la seule indication ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'existence d'un diabète de type 2. Chez les femmes avec SOPK, la metformine est utilisée hors AMM devant l'existence de facteurs métaboliques en cas d'inefficacité des mesures hygiéno-diététiques, au moins 3 mois seul, ou avant d'être associé à un inducteur de l'ovulation. (21,22)

3.2. Les différents traitements d'induction de l'ovulation (IO)

La première ligne de prise en charge pharmacologique des femmes infertiles avec un SOPK est l'induction d'ovulation. L'objectif des traitements d'IO est d'optimiser les chances de grossesses par cycle en diminuant les risques de grossesse multiple et en limitant le nombre de cycles induits.

3.2.1. Le citrate de clomifène (CC)

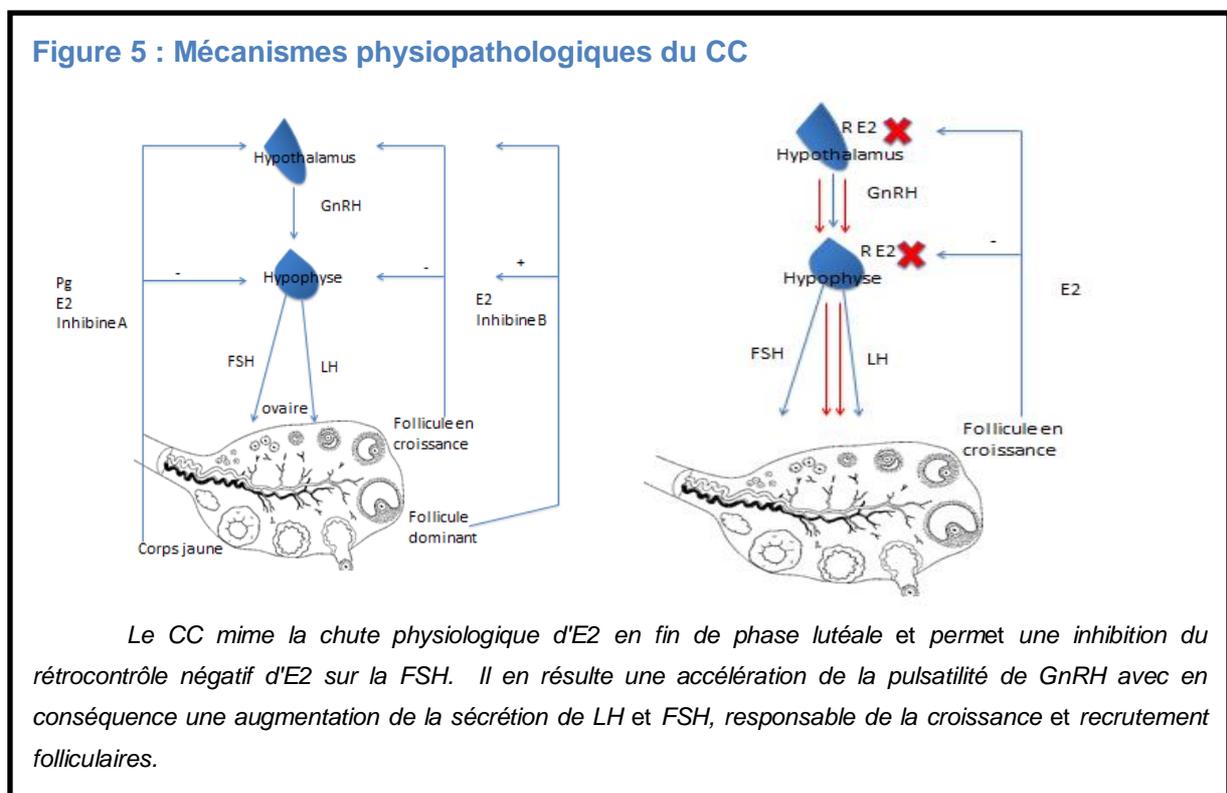
Le CC est le premier agent thérapeutique recommandé dans l'induction d'ovulation (23), sous monitoring avec respect strict des indications après prescription d'un bilan complet d'infertilité comprenant notamment un bilan spermatique et une évaluation tubaire.

3.2.1.1. Mécanisme d'action

Il s'agit d'un analogue de stéroïde, inhibiteur compétitif des œstrogènes avec un effet œstrogène-like faible et un effet anti-œstrogénique prédominant. Il initie artificiellement la séquence des événements hormonaux qui se succèdent au cours de la phase intercycle-recrutement-sélection. Il nécessite un axe hypothalamo-hypophyso-gonadique fonctionnel et n'agit qu'en présence d'un taux d'œstradiol (E2) plasmatique supérieur à 50 pg/ml.

Physiologiquement, en fin de phase lutéale, il existe une chute des sécrétions de progestérone, œstradiol et inhibine A, responsable d'une accélération de la fréquence de pulsativité de la GnRH par diminution du rétrocontrôle négatif. En conséquence, il se produit une augmentation de sécrétion de LH et préférentiellement de FSH responsable du recrutement folliculaire. Ce dernier entraîne une production d'inhibine B qui freine la sécrétion de FSH et permet la sélection puis la dominance du follicule dominant.

CC mime la chute physiologique d'E2 en fin de phase lutéale et permet une inhibition du rétrocontrôle négatif d'E2 sur la FSH. Il en résulte une accélération de la pulsativité de GnRH avec une augmentation de FSH et donc un recrutement suivi d'une augmentation de l'inhibine B sans montée d'E2 entraînant une chute progressive de FSH mais moins importante que physiologiquement ayant pour conséquence une induction le plus souvent mono folliculaire.



3.2.1.2. Indications

L'indication est l'anovulation normo-œstrogénique eugonadique avec un rapport LH/FSH normal ou augmenté soit l'anovulation de classe II de l'OMS (WHO IIb) ou le SOPK.

3.2.1.3. Non indications

Une insuffisance ovarienne avec un taux de FSH plasmatique supérieur à 10 UI, une hyperprolactinémie, une imprégnation œstrogénique de base trop faible telle que dans les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles et les anovulations centrales (WHO I). Les

femmes normo-ovulantes ne sont pas des indications à l'utilisation du CC comme inducteur d'ovulation.

3.2.1.4. Modalités de traitement

Le CC est initié au 2^{ème} ou au 3^{ème} jour (J3) du cycle. Le cycle peut être spontané ou induit par dydrogestérone ou le traitement peut être débuté après échographie et bilan hormonal pour vérifier que tous les follicules soient sélectionnables avec absence de follicule dominant.

Le jour de démarrage du traitement ne semble pas modifier les résultats. (23) Il n'est pas non plus nécessaire de démarrer le traitement après des règles (spontanées ou induites). (24)

La posologie est débutée à 50 mg soit 1 comprimé par jour pendant 5 jours puis est adaptée aux cycles suivants si nécessaire jusqu'à obtention d'une ovulation (1/2 à 3 comprimés par jour soit 25 à 150 mg). Un déclenchement de l'ovulation par hormone gonadotrope chorionique humaine (HCG) urinaire ou recombinante peut être discuté. En cas d'ovulation, 6 cycles peuvent être prescrits. En absence d'ovulation, on augmente la posologie de 50 mg à chaque cycle jusqu'à 150 mg. Lorsqu'aucun déclenchement de l'ovulation n'est prescrit, un dosage de progestéronémie en deuxième partie du cycle permet de confirmer qu'il y a eu ovulation si le taux est supérieur à 3 ng/ml. Cependant un taux supérieur à 10 ng/ml confirmerait le caractère normo ovulatoire. Un monitoring précis doit être réalisé dès le premier cycle, dès J8 afin d'évaluer l'aspect et l'épaisseur de l'endomètre, le nombre de follicules et de mesurer le diamètre folliculaire.

3.2.1.5. Effets indésirables

Le CC peut être responsable de flushs, de céphalées, de troubles de l'humeur et de troubles visuels. Il existe une augmentation du risque relatif de cancer de l'ovaire chez les femmes qui ont eu plus de 12 cycles de CC. Il est donc inutile et déconseillé de prolonger un traitement par CC au-delà de 6 cycles.

La simplicité d'utilisation, le monitoring réduit et l'innocuité doivent être revus à la lumière de certains travaux qui ont mis en évidence des réponses multi folliculaires possibles avec des grossesses multiples de haut rang (58% des cas de grossesses triples hors AMP) et un taux de LH élevé en phase folliculaire moyenne et tardive avec un rapport LH/FSH supérieur à 2,5 délétère et enfin un pic ovulatoire de LH inadéquat avec altération possible de la réceptivité endométriale et un effet anti-œstrogénique sur la glaire. Il est donc nécessaire de respecter les indications et de réaliser un monitoring précis. Les hyperstimulations ovariennes sont exceptionnelles.

3.2.1.6. Résultats

Les études comparant le CC versus un placebo retrouve une supériorité du CC en terme de taux d'ovulation et de taux de grossesse.(21) Un traitement par CC permet

d'obtenir 60 à 80 % d'ovulation (OR 7,47 ; IC 3,24-17,23) (25)(22,26,27) avec 40 % de grossesses après 6 cycles (OR 5,77 ; IC 1,55-21,48). Une anovulation après 6 mois de traitement malgré une adaptation des doses est une résistance au CC et nécessite un passage aux gonadotrophines.

3.2.2. Létrozole

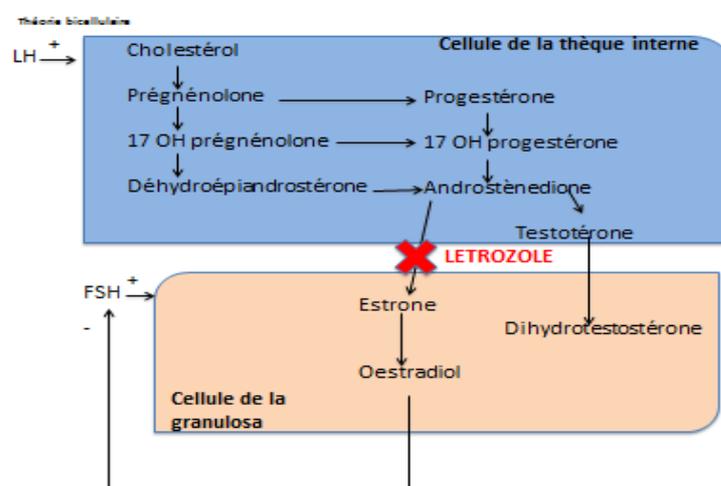
Les inhibiteurs de l'aromatase ont été proposés comme inducteur de l'ovulation chez les femmes infertiles avec SOPK anovulatoire résistantes au CC puisque moins cher, moins à risque d'hyperstimulation et de grossesses multiples que les gonadotrophines. Le traitement anti-aromatase le plus utilisé et le plus efficace en tant qu'inducteur de l'ovulation est le létrozole : il permet une meilleure inhibition de l'aromatase. (28,29)

3.2.2.1. Mécanisme d'action

Le létrozole inhibe l'aromatase, enzyme permettant la conversion d'androstènedione et de testostérone, en estrone et œstradiol. Par cette action anti-aromatase, le létrozole a donc un effet anti-œstrogénique. Il permet une chute du taux d'œstradiol plasmatique et donc une diminution du feedback négatif de l'E2 sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et ainsi une augmentation de la sécrétion de LH et de FSH. Ce dernier est responsable de la croissance et du recrutement folliculaires. Son rôle anti-aromatase permet également une augmentation du taux d'androgènes ovariens, ayant pour conséquence une augmentation de la sensibilité folliculaire à la FSH (par augmentation du nombre de récepteurs à la FSH). (31) (Figure 6)

Sa demi-vie courte permet d'éviter les risques d'effets persistants et donc les effets indésirables anti-œstrogénique sur la glaire cervicale et l'endomètre, et diminue les risques de réponse multi folliculaire. La pharmacodynamie du létrozole laisse supposer que cet inducteur d'ovulation pourrait permettre de meilleurs taux de grossesse et de naissance vivante unique que le CC.

Figure 6 : Mécanisme physiologique du létrozole



Le létrozole inhibe l'aromatase, enzyme permettant la conversion d'androstènedione et de testostérone, en estrone et œstradiol : il a donc un effet anti-œstrogénique. Il permet une chute du taux d'E2 plasmatique et donc une diminution du feedback négatif de l'E2 sur l'axe hypothalamo-hypophysaire avec en conséquence une augmentation de la sécrétion de LH et FSH, responsable de la croissance et un recrutement folliculaires.

3.2.2.2. Modalités de traitement

Le létrozole est initié à J2 ou J3 du cycle. Le cycle peut être spontané ou induit par hydrogestérone (Duphaston®) ou le traitement peut être débuté après échographie et bilan hormonal pour vérifier que tous les follicules soient sélectionnables avec absence de follicule dominant.

La posologie est de un comprimé de 2,5 mg à 7,5 mg par jour pendant 5 jours. Un déclenchement de l'ovulation par HCG urinaire ou recombinante peut être discuté. Lorsqu'aucun déclenchement de l'ovulation n'est prescrit, un dosage de progestéronémie en deuxième partie du cycle permet de confirmer qu'il y a eu ovulation si le taux est supérieur à 3 ng/mL. Cependant un taux supérieur à 10 ng/ml confirmerait le caractère normo ovulatoire.

Il est nécessaire de réaliser un monitoring précis dès le premier cycle, dès J8. L'objectif du monitoring est d'évaluer le nombre de follicules, de mesurer le diamètre folliculaire et d'évaluer l'aspect et l'épaisseur de l'endomètre.

3.2.2.3. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du létrozole sont des bouffées de chaleur, des myalgies, des céphalées, et des troubles digestifs chez 1% des patientes.

3.2.3. Comparaison létrozole/CC

Une revue de la littérature de la Cochrane de (32) a étudié l'efficacité du létrozole dans la prise en charge des femmes infertiles avec SOPK anovulatoires. Une seule étude a comparé le létrozole versus Placebo chez des patientes résistante au CC. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence (OR 3,17 ; IC à 95% 0,12-83,17), mais l'étude manque de puissance du fait d'un très petit effectif (n=36). Quinze essais comparant le létrozole versus le CC rapportent une supériorité significative du létrozole en terme de taux de grossesse (n=2816, OR 1,4 ; IC à 95% 1,18-1,65) et 9 essais randomisés rapportent une supériorité en terme de taux de naissances vivantes (n=1783, OR 1,64 ; IC à 95% 1,32-2,04). On note également une diminution du taux de grossesses multiples (OR 0,38 ; IC à 95% 0,17-0,84) et une absence de différence en terme de fausses couches spontanées (OR 1,32 ; IC à 95% 0,92-1,88). Cependant, on note une grande hétérogénéité dans les études, les phénotypes des femmes et les effectifs des études sont relativement faibles.

Un essai randomisé double aveugle multicentrique récent de Legro et al (33) a comparé le Létrozole versus le CC au cours de cinq cycles d'induction de l'ovulation chez 750 femmes infertiles avec SOPK de 18 à 40 ans. Le traitement par Létrozole a permis un taux cumulatif d'ovulation (61,7% versus 48,3% ; $p < 0,001$) et de grossesse significativement supérieur (27,5% versus 19,1% ; $p = 0,007$) sans différence significative des taux de malformations congénitales, de fausses couches spontanées, de grossesses gémellaires.

En conclusion, en théorie le létrozole permettrait donc une stimulation mono folliculaire avec diminution du risque de grossesses multiples de haut rang, et une diminution du taux d'œstradiol plasmatique avec une absence d'effets indésirables sur l'endomètre et sur la glaire. En pratique, il n'a pas l'AMM et son absence de tératogénicité n'a pas totalement été prouvée. Cependant, les études réalisées sont plutôt rassurantes ; ne rapportant pas de sur-risques d'anomalies congénitales en comparaison au CC malgré leur puissance faible due à des effectifs réduits et à des populations hétérogènes.

Actuellement, l'action du létrozole semble être intéressante en préservation de la fertilité chez les femmes avec cancer du sein RH +, permettant un taux d'œstradiol plasmatique moins élevé. Il est utilisé dans certains pays lors de protocoles d'urgence de préservation de la fertilité, mais pas en France.

3.2.4. Tamoxifène

Le tamoxifène est un SERM (selective estrogen receptor modulator) utilisé dans le cancer du sein de la femme non ménopausée hormono-dépendant.

Comme le CC, le tamoxifène présente un effet anti-œstrogénique. Ce traitement présente également des effets œstrogéniques à type de prolifération endométriale, amélioration de la densité minérale osseuse (DMO), diminution du low density lipoprotein (LDL) et une augmentation des risques thromboemboliques.

Les études de la littérature ne semblent montrer aucun bénéfice du tamoxifène versus le CC en stimulation mono folliculaire (34). De plus, le tamoxifène est plus cher et n'a pas l'AMM dans cette indication.

Actuellement, l'intérêt du tamoxifène est son utilisation en préservation de la fertilité. (35): il permettrait dans le cas de femmes avec cancer du sein avec présence de récepteurs hormonaux RE+, en association avec une induction par de la FSH, de diminuer le taux plasmatique d'E2. Cependant, dans la littérature, il n'est pas prouvé de différence en terme de résultats, d'évolution ou de récurrence carcinologique.

3.2.5. Les gonadotrophines

L'induction simple de l'ovulation par des gonadotrophines est actuellement souvent le traitement de seconde intention des femmes infertiles avec SOPK. Il est plus cher et se présente uniquement sous forme injectable avec de potentiels risques tels que les hyperstimulations ovariennes et les grossesses multiples de haut rang.

3.2.5.1. Principes

L'objectif est d'être efficace et sécuritaire et donc de permettre une augmentation du taux de FSH plasmatique entraînant une croissance et une ovulation mono folliculaires afin d'obtenir une grossesse avec naissance d'un enfant unique, sans hyperstimulation ovarienne.

3.2.5.2. Modalités et différents protocoles

Il existe différents protocoles d'IO par des gonadotrophines :

3.2.5.2.1. Les protocoles step up (Figure 7)

L'objectif est de dépasser le seuil de FSH des follicules et d'ouvrir la fenêtre de FSH.

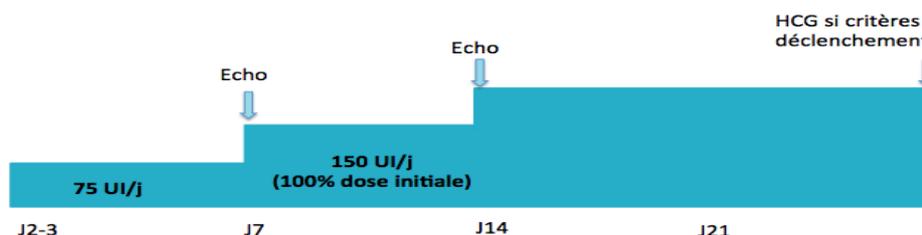
3.2.5.2.1.1. Step up conventionnel

On débute la stimulation ovarienne par une dose de 25 à 75 UI par jour (adaptée à l'âge, régularité des cycles, IMC et antécédents), puis on augmente la dose de 100% de la dose initiale par palier de 7 jours.

3.2.5.2.1.2. Step up chronic low dose

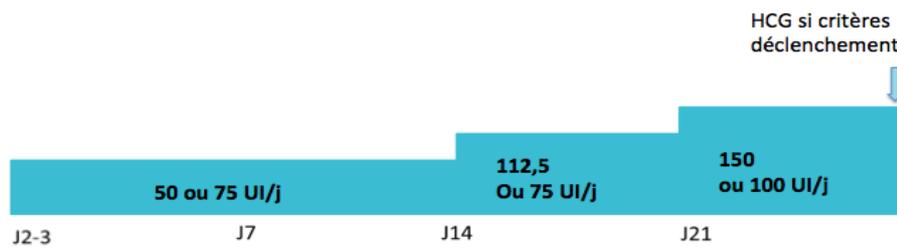
On débute la stimulation ovarienne par une dose de 25 à 75 UI par jour (adaptée à l'âge, régularité des cycles, IMC et antécédents), puis on augmente progressivement la dose (maximum 50% de la dose initiale) par paliers de 7 jours après un premier palier de 14 jours.

Figure 7 : Protocole step up conventionnel et step up chronic low dose



Protocole step up conventionnel :

On débute entre 25 et 75 UI/jour, puis on augmente de 100% de la dose initiale par palier de 7 jours.



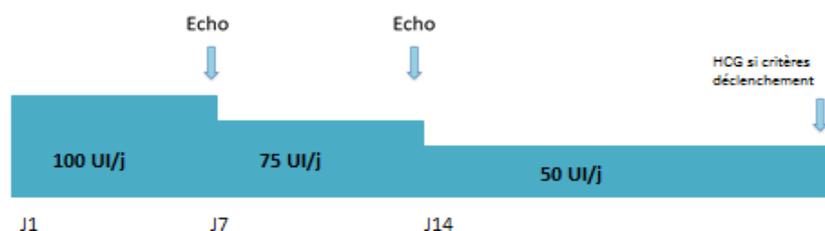
Protocole step up chronic low dose :

On débute entre 25 et 75 UI/jour, puis on augmente progressivement la dose (maximum 50% de la dose initiale) par paliers de 7 jours après un premier palier de 14 jours.

3.2.5.2.2. Les protocoles step down (Figure 8)

On débute la stimulation ovarienne par une forte dose, nettement supérieure au seuil de FSH puis on diminue par palier de 7 jours afin de fermer la fenêtre de FSH et d'éviter une ovulation multi folliculaire.

Figure 8 : Protocole step down



On débute la stimulation par une forte dose supérieure au seuil de FSH puis on diminue par palier de 7 jours afin de fermer la fenêtre de FSH.

Le protocole step down semblait au départ plus avantageux que le protocole step up conventionnel (36) avec une durée de stimulation significativement plus courte (9 jours versus 18 jours significatif), une dose totale de gonadotrophines réduite et une croissance mono folliculaire dans 88% des cycles versus 56%. Cependant, il y a deux inconvénients majeurs : difficulté dans le choix de la dose de charge initiale avec un risque de stimulation multi folliculaire, et un risque d'atrésie du follicule sélectionné par un soutien insuffisant en gonadotrophines si la réduction des doses est trop rapide. Est alors apparu le protocole step up chronic low dose. La comparaison des protocoles step up chronic low dose et step down rapporte un taux d'hyperstimulation (4,7 versus 36 % ; $p < 0,001$) et de grossesses multiples moindre et un taux d'ovulation mono folliculaire supérieur (68,2% versus 32%) malgré une durée plus longue de stimulation (15,2 \pm 7j versus 9,7 \pm 3,1j ; $p < 0,001$), avec les protocoles step up. (37) En conclusion, le protocole step down est aussi efficace mais moins sécuritaire et plus difficile à manier.

Pour l'ensemble de ces protocoles, lorsqu'un follicule a atteint un seuil supérieur à 17 mm, l'ovulation est déclenchée par une injection d'HCG. Les critères de déclenchement en IS sont l'existence d'un ou deux follicules de plus de 17 mm, un taux d'E2 à environ 150 pg/ml par follicule mature, une progestéronémie inférieure à 1,5 ng/mL et un endomètre supérieur ou égal à 7 mm. L'ovulation peut également faire suite au pic de LH spontané. Le déclenchement de l'ovulation ne semble pas améliorer les résultats mais le niveau de preuve dans les études sur ce sujet reste faible.

Les rapports sexuels ciblés ont lieu le soir de l'HCG ou une insémination intra utérine (IIU) est réalisée 36 à 40h après l'HCG.

Ces stimulations étant douces, le soutien de la phase lutéale n'est pas systématique.

L'utilisation d'antagoniste de la GnRH permet une diminution de la lutéinisation prématurée et une augmentation de l'induction de cycles mono folliculaires.

6 cycles d'induction simple de l'ovulation peuvent être prescrits. En cas d'échec, un passage vers des traitements plus invasifs comme la fécondation *in vitro* (FIV) est proposé.

3.2.6. 4 grands principes permettent de réguler le nombre de follicules en croissance

3.2.6.1. La dose de départ

L'obésité, l'âge élevé de la femme, la sévérité de l'hyperandrogénie et des troubles du cycle sont associés à une moindre réponse à la FSH. Il est donc conseillé de débiter avec des doses plus importantes dans ces cas.

Une étude de Imani B. et *al* (27) a étudié les seuils de gonadotrophines nécessaires en fonction des cycles, de l'IMC, du volume ovarien, de la réponse ovarienne au CC et du taux de FSH basal chez les femmes infertiles avec dysovulation du groupe II de OMS après échec du CC. Certains paramètres sont corrélés à la réponse individuelle à la FSH. Le seuil de la dose de FSH pour les inductions de l'ovulation chez ces patientes peut ainsi être prédit en se basant sur 3 variables facilement déterminables : la régularité des cycles, le volume ovarien et l'IMC. Des nomogrammes ont ainsi été établis.

3.2.6.2. La durée des paliers

La demi vie de la FSH est de 36h environ. Les taux plasmatiques de FSH sont obtenus en 5 jours, il est donc inutile de modifier les doses de FSH plus fréquemment.

Les études comparant les protocoles step up low dose avec un premier palier de 7 jours versus les protocoles step up chronic low dose avec un premier palier de 14 jours rapportent une augmentation significative du taux de grossesses multiples et du taux d'hyperstimulation ovarienne en cas de palier de plus courte durée, sans différence significative du taux de grossesse. Ainsi, un palier plus long est plus sécuritaire.

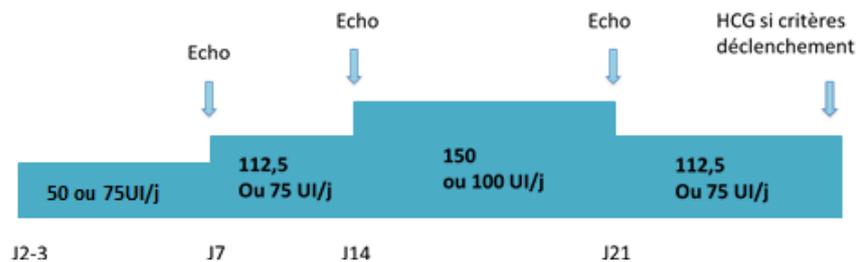
3.2.6.3. Le pourcentage d'augmentation de dose par rapport à la dose initiale

Une augmentation plus douce permet de diminuer significativement le nombre de cycle annulé et la dose totale de gonadotrophine nécessaire et d'augmenter le taux d'ovulation et notamment d'ovulation mono folliculaire. On ne note pas de différence significative de la durée de la stimulation ni du taux de grossesse évolutive (38).

3.2.6.4. La réduction des doses après sélection du/des follicules dominants : protocole séquentiel (Figure 9)

Après une phase initiale de step up, on réalise une phase de step down quand le follicule dominant atteint 14 mm dans l'objectif de diminuer le taux d'œstradiol au déclenchement et les taux d'ovulation multi folliculaire. Ce type de stratégie est aussi efficace que les protocoles step up chronic low dose en terme de grossesse et de sécurité. Les études ne rapportent a priori pas d'avantages cliniques. (39)

Figure 9 : Protocole séquentiel



Après une phase initiale de step up, on réalise une phase de step down quand le follicule dominant atteint 14 mm afin de diminuer le taux d'œstradiol et le taux d'ovulation multi folliculaire.

3.2.7. Critères d'arrêt d'un cycle

Aucune étude n'a démontré que la présence de plus de 2 follicules pré ovulatoires soit un facteur de succès des stimulations ovariennes avec majoration des taux de grossesses. Il faut cependant tenir compte du terrain du couple.

Les recommandations de Thessaloniki préconisent l'arrêt du cycle devant la présence de 2 follicules ou plus de plus de 16 mm ou un follicule supérieur à 16 mm avec plus de 2 follicules supérieurs à 14 mm. Tur et al en 2001 (40), avec leur analyse rétrospective sur 1771 grossesses simples et 107 grossesses multiples ont permis d'établir un modèle prédictif avec un choix de critères d'annulation des cycles d'IO qui a été validé en 2005 et qui permet une diminution de 285 % du risque de grossesses multiples de haut rang :

- pour les femmes de moins de 32 ans : le cycle d'IO est annulé si l'œstradiolémie est supérieure à 862 pm/ml OU si l'échographie retrouve plus de 3 follicules supérieurs ou égaux à 14 mm.
- pour les femmes de plus de 32 ans : le cycle d'IO est annulé si le taux d'œstradiolémie plasmatique est supérieur à 862 pg/ml ET qu'il existe plus de 3 follicules supérieurs ou égaux à 14 mm.

3.2.8. Effets indésirables

Le risque principal est d'induire une hyperstimulation ovarienne ; risque majoré chez les femmes avec SOPK du fait d'une grande cohorte de petits follicules sensibles à la FSH. Ces traitements sont également responsables d'une augmentation du taux de grossesses multiples. Ces risques sont diminués grâce à l'utilisation de faibles doses de FSH avec une augmentation progressive et à un monitoring échographique et hormonal rapproché.

3.3. Traitement chirurgical : le drilling ovarien

Le drilling ovarien, traitement de seconde ligne, est une alternative à l'induction d'ovulation par gonadotrophines chez les patientes avec une résistance au CC.

3.3.1. Principes

Ce concept est très ancien : il est décrit en 1935 par Stein et Leventhal avec la résection cunéiforme des ovaires. Le drilling ovarien par cœlioscopie a été décrit en 1984 par Gjonnaess et les drillings par hydroculoscopie et fertiloscopie été décrits en 1998 et 1999 par Gordts *et al*/et Waterlot *et al*.

Il consiste en une perforation multiple de la surface et du stroma ovarien sous laparoscopie ou fertiloscopie avec une électrode monopolaire, bipolaire ou par laser. L'objectif serait de diminuer la production d'androgènes ainsi que la conversion ovarienne de ces androgènes en œstrogènes pour obtenir un environnement plus favorable à la sélection et dominance du follicule ; et de permettre d'améliorer l'expansion folliculaire en interrompant la capsule ovarienne et la densité du stroma.

En cas d'échec de grossesse spontanée 6 mois après ce type de traitement, ou d'échec d'ovulation 2 à 3 mois après, des inductions simples de l'ovulation doivent être prescrites.

3.3.2. Effets indésirables

Les effets à long terme sont peu connus. Une étude de Nahuis *et al* (41) ne rapporte aucune influence du drilling ovarien en comparaison à un traitement d'induction de l'ovulation par gonadotrophines, sur les complications de la grossesse (HTA et diabète gestationnel), et sur la survenue de pathologies métaboliques et cardiovasculaires à long terme.

Les principaux risques de ce traitement sont les risques chirurgicaux et anesthésiques habituels, les adhérences post-opératoires et le risque d'insuffisance ovarienne prématurée iatrogène par destruction extensive de l'ovaire. Ces deux derniers risques sont très controversés dans la littérature.(42). Ce type de chirurgie doit être réalisé par des opérateurs expérimentés.

3.3.3. Résultats

Les résultats en fertiloscopie et en cœlioscopie sont comparables mais la fertiloscopie nécessite un apprentissage plus long. (42)

Dans la littérature, les taux d'ovulation après drilling sont de 55 à 90 % selon les séries (43) et le taux de grossesse dans les 24 mois est de 50%.

Une méta-analyse (44) ne rapporte pas de différence significative des taux de grossesses (OR 1,15 ; IC à 95% 0,69-1,93) et de naissances vivantes entre le drilling ovarien et l'induction d'ovulation simple par gonadotrophines. Le taux cumulatif des grossesses à 12 mois après drilling est de 52 %. Le taux de grossesse multiple (OR 0,13 ; IC à 95 % 0,03-0,52) et le coût (diminution de 22%) sont significativement inférieurs après un drilling ovarien et il n'existe pas de risque d'hyperstimulation ovarienne.

Certaines études rapportent une diminution des succès en cas d'obésité, de durée d'infertilité supérieure à 3 ans, de taux d'AMH et de marqueurs biologiques d'hyperandrogénie très élevés. (45)

En cas de facteurs d'infertilité associés, le drilling ovarien n'est pas recommandé : on passera aux IUI en FIV ou en FIV-ICSI (intracytoplasmic sperm injection).

En conclusion, le drilling ovarien peut être proposé après discussion chez les femmes minces résistantes au CC, sans autre facteur associé, notamment si une autre indication chirurgicale est posée. Cependant, les traitements chirurgicaux ont un effet temporaire. Les délais de conception sont allongés et il existe des risques anesthésiques et chirurgicaux. Enfin, ce geste doit être réalisé par un opérateur entraîné afin d'éviter des complications.

4. Les méthodes de médecine de la reproduction ou assistance médicale à la procréation (AMP)

En cas d'échec des méthodes précédentes ou en cas de facteurs d'infertilité associés (tubaires ou masculins), il est préconisé de prescrire au couple des méthodes d'AMP. Cela implique la réalisation de sérologies obligatoires et d'un dossier administratif. Ces techniques sont régulées par l'Agence de Biomédecine. Deux cas sont prévus par loi de bioéthique pour la pratique de techniques d'AMP :

- les couples dont un membre est victime d'infertilité médicalement constatée.
- les couples avec risque de transmission d'une maladie d'une particulière gravité, à l'enfant ou à un membre du couple.

Les sérologies réglementaires comprennent la recherche des virus du VIH1 et 2, VHB (Ag HBs, Ac anti-HBc et anti-HBs), VHC, syphilis (TPHA VDRL) chez les deux membres du couple dans les 3 mois précédant la tentative s'il s'agit d'une première détermination puis chaque fois que le délai entre la tentative et dernière détermination est supérieur à 12 mois.

Sur le plan administratif, la prise en charge en AMP concerne des couples hétérosexuels dont les deux membres sont vivants, en âge de procréer (<43 ans) et qui ont consenti par écrit préalablement aux tentatives. Nous ne détaillerons pas les modalités administratives et les particularités des techniques d'AMP avec sperme de donneur.

Six inséminations intra-utérines avec sperme du conjoint ou de donneur sont prises en charge par la sécurité sociale et quatre fécondations *in vitro*. Le compteur est remis à zéro en cas de grossesse.

4.1. Les inséminations intra-utérines

4.1.1. Principe

Il s'agit d'une stimulation mono ou pauci folliculaire suivie d'une insémination intra-utérine de sperme de conjoint ou de donneur préparé. Nous ne développerons pas ici la

technique biologique des IUI mais uniquement les différents protocoles de stimulation ovarienne.

4.1.2. Indications chez nos patientes avec SOPK dysovulatoire

Les IUI sont proposées aux couples dont la femme présente un SOPK dysovulatoire en cas d'association à des facteurs masculins modérés ou selon les équipes un SOPK dysovulatoire isolé ou associé à une infertilité tubaire unilatérale.

4.1.3. Méthodes

L'IUI est systématiquement précédée par un cycle de stimulation ovarienne mono ou pauci folliculaire.

On réalise une induction simple de l'ovulation à l'aide de gonadotrophines ou d'anti-œstrogènes type CC. La méta-analyse de Cantineau (46) rapporte une supériorité des gonadotrophines versus le CC en terme de taux de grossesse (OR 1,76 ; IC à 95% 1,16-2,66). Il est donc recommandé d'utiliser des gonadotrophines pour l'induction d'ovulation avant une IUI. L'objectif est d'obtenir 1 à 3 follicules matures au maximum et de façon générale un nombre limité de follicules en croissance pour éviter d'augmenter le risque de grossesses multiples. (47,48) Cependant il est nécessaire d'adapter le nombre de follicules à l'âge et au rang de la tentative. Ainsi on pourrait proposer :

- des stimulations mono folliculaires pour les femmes de moins de 30 ans ;
- des stimulations mono folliculaires pour les premières tentatives chez les femmes de 30-35 ans puis bi folliculaires pour les tentatives suivantes ;
- des stimulations bi folliculaires pour les premières tentatives chez les femmes de 36 à 39 ans puis tri folliculaires ;
- des stimulations tri folliculaires pour les femmes de plus de 40 ans.

Le choix du jour et de la dose de départ est à adapter à l'âge de la femme, son IMC, le rang de la tentative, sa réserve ovarienne (CFA et AMH) et ses antécédents de réponse ovarienne aux stimulations précédentes. Pour les femmes à risque d'hyper-réponse, on débutera plus tardivement (J3 à 5 du cycle) et à faible dose.

De façon similaire à une induction simple de l'ovulation, il est nécessaire de réaliser un monitoring de l'ovulation par une surveillance échographique associée à des dosages hormonaux. Lorsque les critères de déclenchement sont obtenus, une injection d'HCG (HCG recombinante 250µg ou HCG urinaire 5000 UI IM) est réalisée. Les critères de déclenchement et ceux d'annulation d'un cycle sont identiques à ceux lors des inductions simples de l'ovulation.

Concernant la taille des follicules au moment du déclenchement, Da Silva et al (49) ne rapportent aucune différence significative du taux de grossesse dans leurs essais contrôlés randomisés entre les déclenchements "précoces" avec des follicules de 16 à 16,9 mm et les déclenchements tardifs avec des follicules de 18 à 18,9 mm.

L'IUI a lieu 36h après le déclenchement d'ovulation. Elle est réalisée après préparation du sperme avec un minimum d'un million de spermatozoïdes mobiles progressifs, issus du recueil de sperme frais du conjoint ou du recueil de sperme congelé de donneur. Un alitement post IUI est inutile.

Après l'IUI, il est recommandé un soutien de phase lutéale pour optimiser la maturation endométriale post ovulation grâce à l'apport de progestérone exogène (50) par voie intra vaginale, orale ou intramusculaire. L'efficacité est supérieure pour les voies intramusculaire et intra vaginale. Cette dernière est privilégiée du fait de l'absence de passage hépatique et des effets secondaires moindres (somnolence, asthénie, céphalées). 200mg une à trois fois par jour, par voie intra vaginale est prescrite pendant un minimum de 15 jours mais il n'existe actuellement pas de consensus universel sur la posologie quotidienne à administrer, ni sur la durée.

4.2. Les FIV (ICSI)

4.2.1. Principe

Il s'agit d'une stimulation multi folliculaire afin de recueillir un grand nombre de follicules en ponction ovocytaire puis d'une rencontre *in vitro* des gamètes mâles et femelles suivie d'un transfert embryonnaire. Nous ne développerons pas la technique de FIV mais uniquement les différents protocoles de stimulation ovarienne.

4.2.2. Indications chez nos patientes avec SOPK dysovulatoire

Après échec des techniques précédentes ou d'emblée en cas d'obstruction tubaire bilatérale ou de facteurs masculins sévères, il faut proposer au couple une prise en charge en FIV.

4.2.3. Les différents protocoles de blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire

En fin de phase folliculaire, le pic de LH se déclenche lorsque l'E2 plasmatique a atteint un certain seuil qui est variable selon les cycles et les femmes. Lors d'une stimulation ovarienne multi folliculaire en vue d'une FIV, le taux d'E2 plasmatique dépasse toujours largement ce seuil. Il risque de se produire un pic de LH prématuré et donc un déclenchement prématuré. De ce fait, il est nécessaire de bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire grâce aux analogues de la GnRH : deux grands groupes de protocoles sont utilisés.

4.2.3.1. Protocole avec agoniste de la GnRH

Ces molécules présentent des modifications de la GnRH naturelle sur les sites 6 (site de protéolyse) et 10 (site d'activation du récepteur de la GnRH) leur permettant de se fixer sur les récepteurs de la GnRH et de les activer. Parmi elles, on peut trouver : triptoréline (Décapeptyl®) et (Gonapeptyl)® en sous cutanée (SC), la nafaréline (Synarel®) en intranasal, la buséréline (Supréfact®) en intranasal.

4.2.3.1.1. Mode d'action

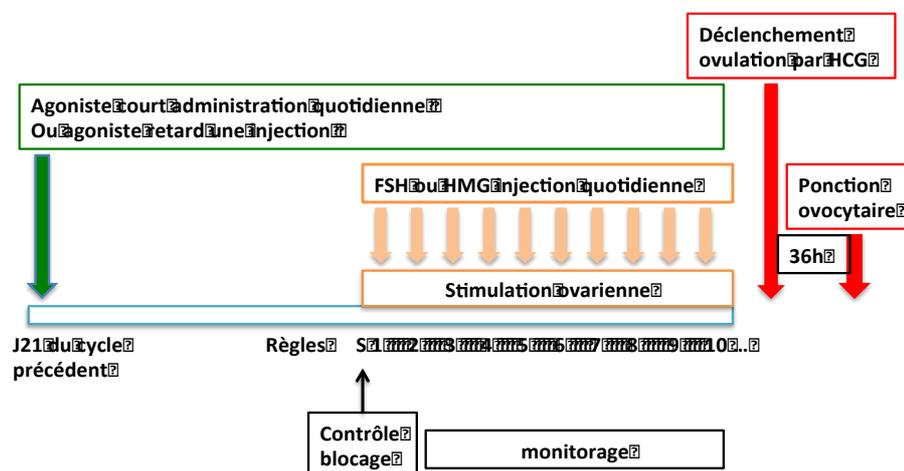
Ces molécules se fixent sur les récepteurs de la GnRH entraînant dans un premier temps un effet flare-up pendant 48h avec relargage massif des réserves de FSH et LH par stimulation initiale de l'hypophyse. Cet effet peut être modulé par l'administration préalable d'un progestatif ou d'une pilule. Dans un deuxième temps, il se produit une désensibilisation hypophysaire avec une inhibition de LH et FSH qui persiste tant que dure l'administration continue de ces analogues. Cette inhibition est plus ou moins profonde selon le type de molécule, la dose et la voie d'administration. Il existe une période réfractaire de 5 à 8 jours Lors de l'arrêt de l'administration de ces molécules.

4.2.3.1.2. En FIV, il existe deux façons d'utiliser ces molécules agonistes :

4.2.3.1.2.1. Avec l'effet flare up non recherché : dans le cadre des protocoles long agoniste débutés en phase lutéale (Figure 10) ou ceux débutés en phase folliculaire (Figure 11)

Ce type de protocole permet un blocage de l'axe efficace et fiable. Il permet également une souplesse de programmation. Cependant, il existe un risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) et un risque d'apparition de kystes secondaire à l'effet flare up. Les protocoles avec agonistes courts nécessitent une double injection quotidienne et sont longs. L'administration inopinée en début de grossesse l'impact est mal connu.

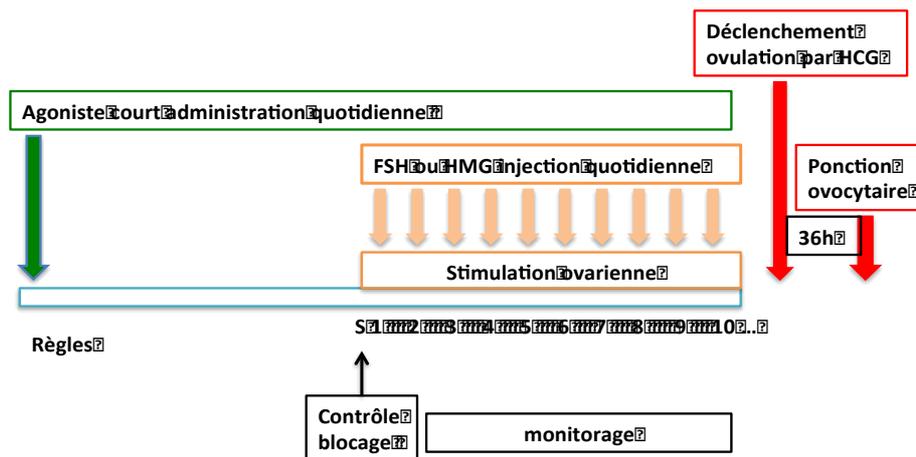
Figure 10 : Protocole long agoniste avec début en phase lutéale



Début en phase lutéale du cycle précédent (vers J21-22) chez les femmes normo-ovulantes avec
- soit un agoniste retard (1/2 vie longue) permettant une seule injection efficace 4 à 6 semaines
- soit un agoniste court (1/2 vie courte) nécessitant une administration quotidienne.

A S1 (J2 ou 3 du cycle): on contrôle la désensibilisation hypophysaire puis tout en poursuivant l'administration des agonistes, on débute la stimulation ovarienne par gonadotrophines avec surveillance par monitoring jusqu'à obtention des critères de déclenchement de l'ovulation.

Figure 11 : Protocole long avec début en phase folliculaire

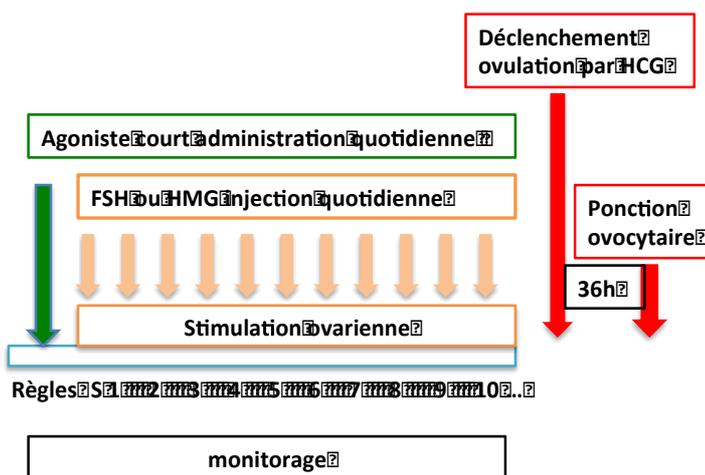


On débute à J2 du cycle avec un agoniste. On attend minimum 15 jours pour avoir un blocage efficace. Après vérification de la désensibilisation hypophysaire, on débute la stimulation ovarienne par gonadotrophines sous surveillance par monitoring jusqu'à obtention des critères de déclenchement de l'ovulation.

4.2.3.1.2.2. Avec l'utilisation de l'effet flare up : dans le cadre des protocoles courts (Figure 12)

Ce type de protocole est puissant, plus court donc plus confortable mais comporte le risque d'induire un raccourcissement du cycle et peut-être d'aggraver une mauvaise qualité ovocytaire. Il est utilisé pour les mauvaises répondeuses ou par habitude dans certains centres ou par économie de FSH.

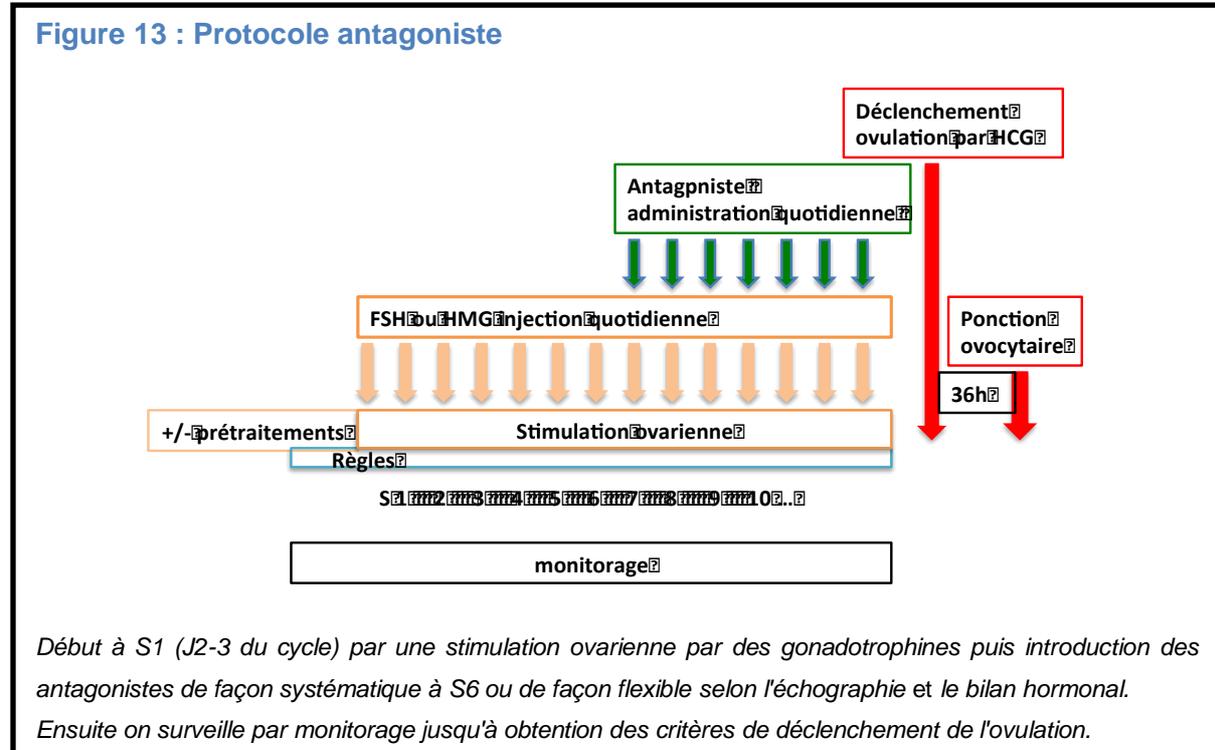
Figure 12 : Protocole agoniste court



Début à J2-3 du cycle avec administration des agonistes de façon concomitante aux gonadotrophines afin d'utiliser l'effet flare up pour la stimulation ovarienne. On réalise une surveillance par monitoring jusqu'à obtention des critères de déclenchement de l'ovulation.

4.2.3.2. Protocole avec antagoniste de la GnRH (Figure 13)

Ces molécules présentent des modifications de la GnRH naturelle sur les sites 6 et 10 de façon similaire aux agonistes de la GnRH et sur les sites 1 à 3 (sites de régulation de l'activité biologique de la GnRH). Parmi elles on peut trouver : cetrorelix (Cétrotide®) et le ganirelix (Orgalutran®)



4.2.3.2.1. Mode d'action

Les antagonistes permettent un blocage compétitif immédiat des récepteurs à la GnRH entraînant une suppression rapide et réversible de la sécrétion hypophysaire de LH et FSH. L'effet est réversible dès l'arrêt de l'administration sans période réfractaire. Le blocage de la LH est donc immédiat sans effet flare up, et d'une durée corrélée à la dose administrée.

Les antagonistes peuvent être débutés de façon fixe à S6 de la stimulation ou de façon modulée selon le risque de pic de LH (lorsqu'un follicule est supérieur à 14 mm et/ou lorsque le taux d'E2 est supérieur à 400 pg/ml pendant plus de 48h). Leur administration est quotidienne en SC pour le Cétrotide® 0,25 et l'Orgalutran® 0,25 ou tous les 3 jours pour le Cétrotide® 3 mg.

Les molécules de troisième génération sont moins allergisantes que les premières générations. Les études de la littérature ne rapportent aucune différence entre le Cétrotide® et l'Orgalutran®.

Ce type de protocole est moins long que les protocoles agonistes et donc plus confortable. Il permet une diminution du risque d'HSO ; ce qui est intéressant dans le cas de femmes avec SOPK.

4.3. Les différentes gonadotrophines

Il existe différents types de gonadotrophines pour la stimulation ovarienne : les FSH recombinantes (FSHrec) et urinaires (FSHu) et la gonadotrophine humaine post-ménopausique (hMG).

4.3.1. Physiologie

La FSH, LH et l'HCG sont des protéines composées de deux sous unités, une sous unité alpha commune de 92 acides aminés et une bêta spécifique de 121 AA pour la LH, 111 AA pour la FSH et 145 AA pour l'HCG. Elles sont sécrétées par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure. Chacune se fixe sur son propre récepteur, qui comprend un domaine transmembranaire associé à une protéine G intracellulaire, et va induire un signal de transduction intracellulaire.

Physiologiquement, l'hypophyse sécrète différents isoformes de FSH. Cette hétérogénéité est liée à des degrés de glycosylation différents des molécules de FSH (secondaires à un contenu en acide sialique différent) responsable de demi-vies et d'activités biologiques variables.

4.3.2. Techniques de production des gonadotrophines : deux procédés

4.3.2.1. Traditionnel

Il s'agit d'une purification de FSH issue d'urine de femmes ménopausées suivie d'une calibration du produit par bioassay. L'extraction a été possible dès 1943 et la commercialisation en 1962. Cette production est difficile notamment à cause d'une pureté non optimale de l'hormone (70%). Son activité spécifique est donc loin d'être constante d'un lot à l'autre. Le produit final est de la FSH urinaire (uFSH) hautement purifiée commercialisée sous le nom de Fostimon® contenant moins de 0,1 UI de LH ou l'HMG commercialisée sous le nom de Ménopur®, contenant de la FSH et de la LH. Ces préparations sont caractérisées par la prédominance d'isoformes acides (pH<5).

4.3.2.2. Par biotechnologie

C'est la production de FSH par génie génétique. Deux plasmides codant pour la FSH ont été introduits dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovaries – cellules d'ovaires de hamster chinois). Ces lignées de cellules produisent alors la follitropine alpha ou beta, qui sont des FSH humaines recombinantes (rFSH). L'hormone est ensuite extraite des cellules et est purifiée. La follitropine alpha est vendue sous le nom de Gonal-F® et la follitropine bêta sous le nom de Puregon®. Cette deuxième technique aboutit à une production d'isoformes hautement reproductibles. Les FSH recombinantes sont moins acides que les gonadotrophines hypophysaires et les gonadotrophines extractives urinaires.

4.3.3. Les isoformes

Au cours d'un cycle physiologique, les isoformes acides prédominent lors du recrutement folliculaire en phase folliculaire précoce ainsi qu'en phase lutéale. En phase pré ovulatoire, ils sont moins acides et moins complexes. Les travaux de West en 2002 (51) sur des agneaux prépubères montrent une réponse folliculaire optimale chez ces animaux sans blocage de l'axe traités par des formes acides puis moins acides. Au niveau clinique, Selman (68) a comparé un protocole step down régulé avec des variations des isoformes versus deux traitements classiques par rFSH et HMG. Il semble obtenir des résultats biologiques satisfaisants avec plus d'ovocytes matures, plus d'embryons top, de meilleurs taux d'implantation et de meilleurs taux de grossesses. Cependant d'autres études sont nécessaires. Il faut prendre en compte que chaque préparation de FSH est en réalité constituée d'un panel différent d'isoformes, ce qui peut amener à diversifier les stratégies de stimulation ovarienne.

4.3.4. Doses de gonadotrophines

De façon similaire aux stimulations mono folliculaires, la dose initiale de gonadotrophines doit être adaptée au terrain (âge, IMC, CFA et AMH) et aux antécédents de réponse ovarienne lors de stimulations précédentes.

La demi vie de ces différentes FSH commercialisées est courte, rendant nécessaire une injection quotidienne. Des taux sériques stables de FSH sont obtenus en 3 à 5 jours ; l'ajustement des doses avant ce délai est donc inutile.

4.3.5. Monitoring de la stimulation

Une surveillance des cycles stimulés dans le cadre des FIV est indispensable pour optimiser la stimulation et prévenir le risque d'HSO. Elle consiste en une combinaison de bilans hormonaux (E2, LH et Pg plasmatiques) et d'échographie (comprenant une mesure de la taille et du nombre des follicules en croissance ainsi que l'évaluation de l'endomètre). La revue de la littérature de Kwan et al (53) suggère une simplification du suivi par l'utilisation d'échographies seules puisqu'elle ne retrouve aucune preuve d'une efficacité supérieure d'une surveillance combinée versus une surveillance par échographie seule sur les résultats des taux de grossesses et de naissances vivantes. Cependant il existe une forte variabilité inter-observateur dans l'interprétation échographique. Des essais randomisés semblent nécessaires avant de modifier les pratiques de monitoring ; en attendant, une surveillance combinée doit être réalisée.

Ce monitoring permet de vérifier la compréhension et la bonne réalisation des traitements, d'adapter si besoin le traitement au cours de la stimulation, de vérifier le blocage de l'axe en début de cycle dans le cadre des protocoles agonistes, de choisir la date d'introduction des antagonistes, de contrôler l'absence de signes précurseurs d'HSO, de décider d'un éventuel arrêt de cycle ou de la date du déclenchement.

4.4. Le déclenchement de l'ovulation

4.4.1. Le déclenchement et les critères de déclenchement

Spontanément, le pic de LH nécessaire pour l'ovulation est absent en cas de protocole avec analogues de GnRH et inconstant en cas de protocole antagoniste. Il est donc indispensable de déclencher l'ovulation.

Les critères de déclenchement sont les suivants :

- 3 follicules supérieurs ou égaux à 17 mm ;
- E2 inférieur à 4000 pg/ml ;
- Pg inférieur à 1,5 ng/mL et un endomètre supérieur ou égal à 7 mm.

L'ovulation est déclenchée par l'administration d'HCG : 250 µg sous-cutanée d'HCG recombinante commercialisée sous le nom d'Ovitrelle ® ou par 5000 UI intramusculaire d'HCG urinaire commercialisée sous le nom de Human chorionique gonadotrophine. L'HCG recombinante a un coût supérieur mais est plus simple d'utilisation puisque l'administration est sous cutanée. Les deux formes ont une efficacité comparable.(58).

La ponction ovocytaire est réalisée 36h après l'injection d'HCG au bloc opératoire sous anesthésie locale (AL) ou sous anesthésie générale (AG).

4.4.2. Critère d'annulation

Le critère pour décider d'annuler un cycle est l'existence d'une situation à risque d'hyperstimulation ovarienne (HSO) basée sur le terrain (SOPK, antécédent d'HSO) et sur la présence de plus de 20 follicules de plus de 10 mm et/ou un taux d'E2 supérieur à 4000 pg/ml.

4.4.3. Stratégies possibles lors d'une contre-indication au déclenchement par HCG

4.4.3.1. Déclenchement de l'ovulation par des agonistes de la GnRH type Décapeptyl® (deux ampoules de 0,1 mg)

Cette stratégie est uniquement possible lors d'un protocole par antagoniste de la GnRH. L'intérêt est de diminuer le risque d'HSO (OR 0,10). (54) Ce type de déclenchement permet également de se rapprocher de la physiologie puisque l'effet flare up déclenché par le déplacement de l'antagoniste entraîne un pic endogène de LH et de FSH. Cette stratégie permettrait une augmentation du nombre d'ovocytes en métaphase II et donc un effet bénéfique sur la maturation ovocytaire. (55)

Elle entraîne une insuffisance lutéale majeure avec en conséquence une diminution des taux de grossesse (OR 0,45), des taux d'implantation (3% versus 34%) et des taux de naissances vivantes (OR 0,44) (56) et une augmentation des FCS (79% versus 4%) lors d'un transfert frais (55).

Cette stratégie reste une bonne indication en cas de risque d'HSO sévère. Le déclenchement doit être suivi d'une congélation embryonnaire ou d'un transfert frais avec un soutien adapté de la phase lutéale. Ce soutien consiste en de faibles doses d'HCG ou une association de progestérone à des œstrogènes à fortes doses (estradiol – Provames® 2 mg 3 fois par jour). (57)

4.4.3.2. Le coasting

On arrête l'administration des gonadotrophines pendant 1 à 3 jours ou on diminue la posologie.

4.4.3.3. Arrêt du cycle

On annule le cycle en arrêtant la stimulation et on réalise un blocage de l'axe par l'administration d'antagoniste pendant quelques jours.

4.5. Soutien de phase lutéale

Un soutien de la phase lutéale est indispensable quel que soit le protocole de stimulation puisque l'hyper-œstrogénie induite par la stimulation entraîne un feed back négatif sur la sécrétion endogène de FSH et LH.

Le soutien consiste en l'administration quotidienne de progestérone intra vaginale au minimum jusqu'à la réalisation de la prise de sang pour le diagnostic de grossesse. La posologie est de 200 mg 2 à 3 fois par jour. La durée n'est pas clairement déterminée. (58)

4.6. Les risques d'HSO

Il s'agit du risque le plus fréquent des stimulations ovariennes. Il peut être grave, voire vital de façon exceptionnelle. Les femmes les plus à risque sont celles présentant une importante réserve ovarienne, notamment les femmes avec SOPK. Ces risques sont majorés lors du déclenchement par HCG puisqu'il entraîne une lutéinisation massive des follicules pré ovulatoires avec une élévation brutale du taux plasmatique d'E2. Cet effet lutéotrope est prolongé. De plus, l'HCG a une action directe sur la production de VEGF entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire et la création d'un troisième secteur.

4.7. Eventuels prétraitements

L'objectif principal d'un prétraitement est de programmer la stimulation ovarienne et donc de simplifier l'organisation des centres de médecine de la reproduction.

Il existe deux types de prétraitements pour programmer un cycle : les œstrogènes et les œstroprogestatifs.

Un prétraitement par œstrogènes consiste en la prise d'estradiol (Provames®) un comprimé matin et soir par voie orale si possible 5 à 6 jours avant le début des règles du cycle stimulé, poursuivi jusqu'au premier jour de la stimulation. Il aurait pour objectif

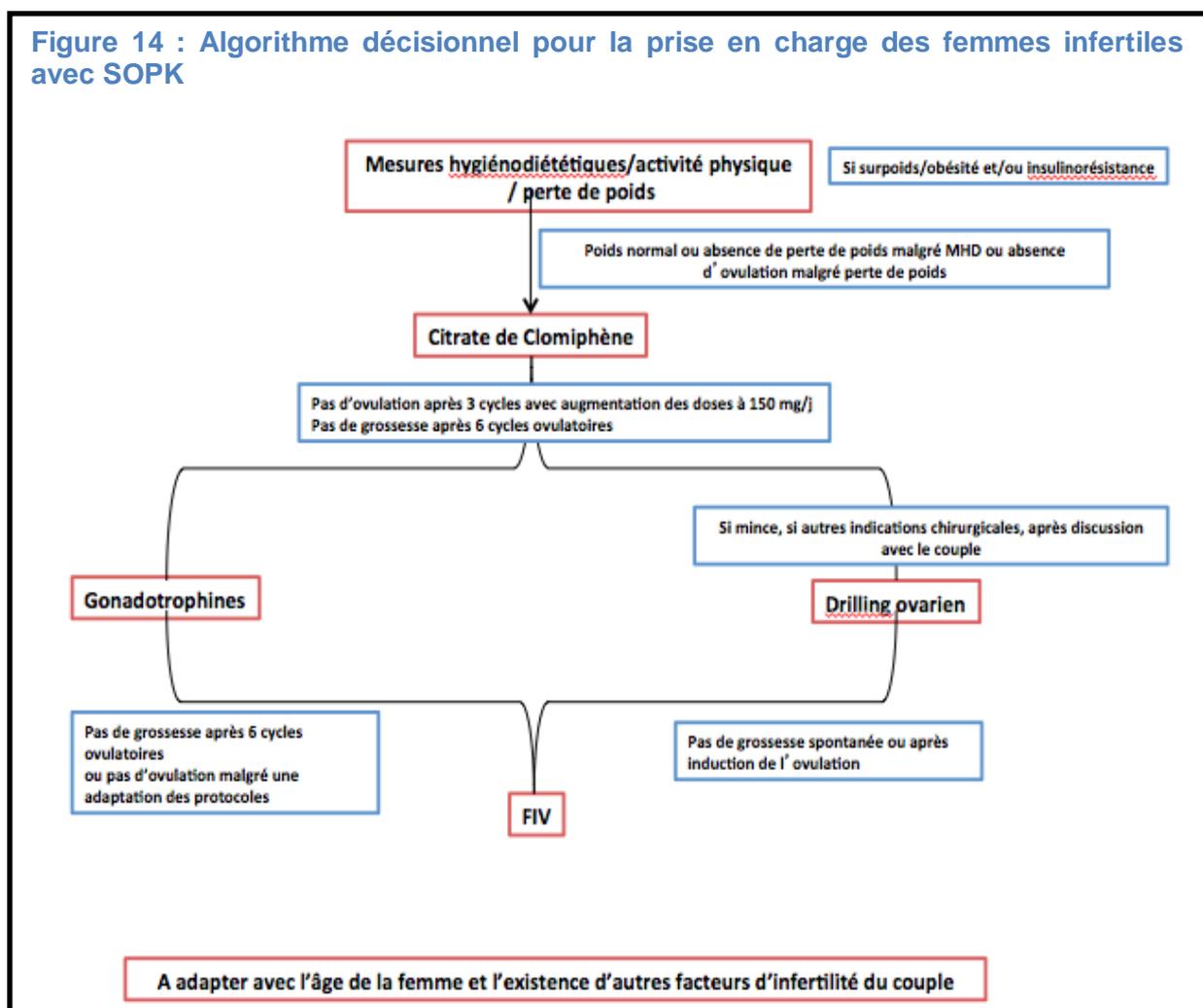
d'harmoniser la cohorte folliculaire en empêchant le petit pic de sécrétion de FSH physiologique précédant le début du cycle. Il permettrait d'éviter les mécanismes de sélection du follicule dominant trop précoce et donc permettrait une meilleure synchronisation de la cohorte folliculaire pour le cycle suivant.

Un prétraitement par une pilule œstroprogestative type éthinylestradiol 0,03mg + lévonorgestrel 0,15mg (Minidril®) permettrait le même effet. La pilule est arrêtée à une date choisie induisant les règles. La stimulation commence 5 jours après l'arrêt du traitement. La littérature rapporte une diminution du taux de grossesse lors des prétraitements par pilule en comparaison aux œstrogènes.(59)

En réalité, l'apport de ce type de traitement est surtout la programmation de la stimulation et l'organisation des centres de médecine de la reproduction.

5. Conclusion

En conclusion, il existe de nombreux traitements et techniques de prise en charge de l'infertilité des femmes ayant un SOPK dysovulatoires. Un algorithme décisionnel pour optimiser cette prise en charge ainsi qu'une évaluation des facteurs prédictifs de succès et d'échec de ces méthodes est indispensables. (Figure 14)



6. Objectifs de notre étude

Notre objectif est d'étudier la prise en charge des femmes avec SOPK ou avec OPK-like au CHU de Nantes et de déterminer les éventuels facteurs prédictifs de succès ou d'échec afin d'optimiser la prise en charge.

Matériels et méthodes

1. Population étudiée

Les données utilisées pour cette étude ont été extraites d'une base de données incluant des éléments cliniques, hormonaux et échographiques obtenus entre Janvier 2009 et Mai 2015 chez toutes les femmes ayant consulté dans le service de médecine de la reproduction au CHU de Nantes pour infertilité. Elles ont bénéficié d'un dosage sanguin d'AMH et d'une prise en charge avec induction de l'ovulation et/ou insémination intra utérine et/ou FIV avec transfert d'embryons frais ou congelés, avec sperme de conjoint ou de donneur. Les données ont été recueillies à partir du logiciel Médifirst après accord de la CNIL. Grâce au travail collaboratif, cette base de données a pu faire l'objet d'une inspection minutieuse avec réouverture des dossiers sur le logiciel, par manque d'informations dans le fichier d'extraction. Ainsi, nous avons vérifié les informations afin de n'utiliser que des données sans erreur et d'éliminer les critères d'exclusion.

1.1. Critères d'inclusion

Notre population étudiée comprenait 699 femmes, soit 1660 cycles de stimulation. Dans les analyses statistiques, le nombre de patientes variait de façon minime, du fait de l'absence de quelques données dans certains dossiers. Les femmes incluses appartenaient à 2 groupes de population:

- **Femmes avec ovaires polykystiques asymptomatiques (OPK like) :** groupe de femmes défini selon les critères suivants : absence de trouble du cycle ou d'hyperandrogénie clinique et/ou biologique, avec présence d'ovaires polykystiques en échographie et/ou un taux sérique d'AMH supérieur à 5 ng/mL.

- **Femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) :** le diagnostic de SOPK a été établi d'après la conférence de consensus de Rotterdam de Mai 2003 (2)

Tel que décrit précédemment dans les généralités, beaucoup d'auteurs ont rapporté une forte corrélation entre le taux sérique d'AMH et le CFA, ce qui en a amené certains à proposer que l'augmentation de l'AMH sérique soit utilisée comme substitution du terme OPKM dans la classification de Rotterdam (9) D'après les auteurs lillois, on peut ainsi remplacer le 3^{ème} critère de cette classification, par un critère mixte appelé "OPK like abnormalities" (OPK-L), associant un critère morphologique (l'OMPk) et un critère biologique (le taux d'AMH sérique élevé) (8,9).

Au CHU de Nantes, par l'utilisation d'appareil d'échographie Siemens Acu X150 avec sonde endovaginale de 4-9 MHz, le seuil du CFA pour le diagnostic d'OPKM a été fixé à 12 follicules de 2 à 9 mm par ovaire. Le seuil de l'AMH sérique avec la technique immuno-

enzymatique de Beckman Coulter Immunotech 2^{ème} génération utilisée depuis 2005, a été fixé à 5 ng/mL.

Ainsi, pour le recueil et l'analyse de notre base de données, le groupe SOPK comprenait des femmes présentant, après exclusion des diagnostics différentiels, la coexistence de deux critères sur trois parmi :

- **une oligoanovulation ou des troubles du cycle liés à une dysovulation** : existence d'une aménorrhée (cycles de plus de 3 mois), d'une oligospanioménorrhée (cycles de 45 jours à 3 mois), de cycles longs (cycles de 35 à 45 jours), ou de cycles anovulatoires ou dysovulatoires.

- **une hyperandrogénie clinique** (caractérisé par un hirsutisme défini par un score de Ferriman et Gallwey supérieur ou égal à 6, d'acné ou d'une séborrhée sévère) **et/ou biologique** (présence d'un taux sérique de testostérone supérieur à 0,8 ng/mL) avec exclusion des autres causes d'hyperandrogénie.

- **un critère mixte dit OPK-L** : caractérisé par la présence d'ovaires polykystiques en échographie uni ou bilatéralement (au moins un ovaire avec un nombre de follicules par ovaire entier supérieur ou égal à 12 follicules de 2 à 9 mm avec l'appareil Siemens Acu X 150) et/ou par la présence d'un taux sérique d'AMH supérieur à 5 ng/mL.

-

1.2. Critères d'exclusion

- troubles du cycle isolés ou une hyperandrogénie isolée sans indice d'OPK-L ;
- endométriose, antécédents de chirurgie ovarienne (ovariectomie etc.) ;
- pathologie endocrinienne ou systémique pouvant affecter la physiologie de la reproduction ;
- prise de médicaments pouvant interférer avec les fonctions hypothalamo-hypophyso-gonadiques ;
- baisse de réserve ovarienne avec un taux sérique de FSH supérieur à 12 UI/l et/ou un nombre de follicules par ovaire entier inférieur à 6 et/ou un taux sérique d'AMH inférieur à 2ng/mL ;
- oligo-asthéo-térato-spermie (OATS) sévère ;
- kyste ovarien ou une tumeur ovarienne, ou une suspicion échographique ou biologique de tumeur ovarienne ou surrénalienne ;
- hyperprolactinémie (prolactinémie supérieure à 20 ng/mL sur 2 dosages) et/ou une galactorrhée ;
- forme non classique de déficit en 21-hydroxylase (17-hydroxyprogestéronémie (17OHP) supérieure à 2 ng/mL).

2. Déroulement de l'étude

2.1. Caractéristiques globales de base des couples

Entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle, toutes les femmes ont eu un interrogatoire complet, un bilan hormonal et une échographie pelvienne. Chez les patientes présentant une oligospanioménorrhée ou une aménorrhée, le cycle menstruel a été induit par l'administration de dydrogestérone per os (10 mg/jour pendant 7 jours).

L'interrogatoire comprenait le poids et la taille, les antécédents gynéco-obstétricaux et médico-chirurgicaux, l'utilisation de toxiques, le type et la durée d'infertilité, les traitements d'infertilité antérieurs et leurs issues.

Il y a trois types d'infertilité. L'infertilité primaire concerne les femmes/le couple qui n'ont jamais eu de grossesse. L'infertilité primo-secondaire concerne les femmes/le couple ayant des antécédents de FCS, IMG ou IVG. L'infertilité secondaire concerne les femmes qui ont accouché par voie basse ou césarienne après 22SA.

Le poids était mesuré en kilogrammes et la taille en centimètres. L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé d'après la formule : poids en kilogrammes (kg) sur la taille en mètres au carré (m²).

Les bilans sanguins consistaient en un dosage par analyse radio-immunologique de l'œstradiol (E2), la testostérone (T), l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH), l'hormone thyroïdienne ultrasensible (TSHus) et la prolactine (PRL). Le dosage de l'AMH a été réalisé avec la technique immuno-enzymatique de Beckman Coulter Immunotech 2^{ème} génération.

De Janvier 2009 à Juillet 2015, l'échographie pelvienne a été réalisée avec l'appareil Siemens Acu X150, équipé d'une sonde endovaginale de 4-9 MHz. Toutes les patientes incluses ont eu une échographie pelvienne sur le même appareil mais les examens ont été réalisés par différents opérateurs. Les mesures échographiques ont été prises en temps réel selon un protocole standardisé en deux dimensions :

- Le plus fort grossissement était utilisé pour examiner les ovaires.
- Le diamètre de certains follicules était mesuré en réalisant la moyenne des diamètres longitudinaux et antéropostérieurs
- Le compte des follicules antraux (CFA) était établi en balayant chaque ovaire lentement du bord interne au bord externe dans le sens longitudinal en comptant tous les follicules de 2 à 9 mm de diamètre.

2.2. Les traitements et caractéristiques de prise en charge des couples

Pour étudier notre population, nous avons utilisé les critères suivants : l'âge de la femme et de l'homme, le type et la durée d'infertilité, la consommation tabagique, l'IMC, les taux sériques d'AMH, LH et testostérone, le CFA, les antécédents de prise en charge hors CHU, antécédents chirurgicaux utérins, tubaires, de drilling ovarien et les caractéristiques du cycle de stimulation. L'ensemble des données des traitements, du monitoring de l'ovulation et les issues des traitements ont été extraites de la base de données et analysées.

Concernant le monitoring, seul le dernier bilan hormonal et la dernière échographie de la stimulation ont été extraits. Nous avons analysé le taux plasmatique de LH, E2 et de progestérone, la taille de l'endomètre, le nombre de follicules supérieurs à 14mm quand l'échographie est le jour du déclenchement ou le nombre de follicules supérieurs à 13mm la veille ou deux jours avant le déclenchement.

Selon la perméabilité tubaire, l'âge de la femme, la durée d'infertilité et les antécédents de traitement, les couples ont été pris en charge en induction simple de l'ovulation par CC et/ou par gonadotrophines avec insémination intra utérine ou non, ou directement en FIV.

Nous avons analysé les cycles de stimulation, ainsi, un couple peut figurer plusieurs fois dans notre base de données. Ainsi, nous avons au total 1660 cycles de stimulation correspondant à 699 couples.

2.3. Analyses statistiques

L'analyse statistique des données a été réalisée avec le logiciel STATISTICA 10. Le seuil de signification des tests a été fixé à 5% en formulation bilatérale.

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été réalisée. La description des variables quantitatives comprenait le minimum, le maximum, les quartiles, la médiane, la moyenne et les écarts types. La description des variables qualitatives comprenait les effectifs et pourcentages de chaque modalité.

Après validation de la normalité (Test de Liliefors) et l'homoscédasticité (Test de Levène) des données, les variables quantitatives ont été analysées par ANOVA 1 facteur. Le recours aux tests non paramétriques Mann Whitney (2groupes) ou de Kruskal-Wallis (N>2 groupes) se sont substitués aux approches paramétriques pour les analyses en sous-groupes avec faible effectif. Les variables qualitatives ont été analysées par les tests du Chi² de Pearson ou test exact de Fisher selon les effectifs.

Pour chaque groupe de traitement, les facteurs impliqués dans le déterminisme de la réussite (accouchement avec naissance vivante ou grossesse) ont été analysés individuellement par régression logistique univariée avant mesure d'odd-ratio, avant

d'alimenter un modèle multivarié explicatif. Pour les régressions, les règles ont été : un facteur pourra être testé pour sept cas, un $p < 0,5$ en univariée sera retenu pour incrémenter le modèle multivarié. Des mesures d'odds ratio ont enfin été présentées pour discuter des contributions respectives de ces variables explicatives de la réussite des traitements. Ces mêmes analyses ont été réalisées pour évaluer les facteurs impliqués dans le déterminisme des abandons de cycle.

Concernant la population, nous avons fait le choix d'être le plus exhaustif possible en incluant tous les couples pris en charge dans le service d'AMP du CHU de Nantes entre 2009 et 2015 dont la femme présentait un SOPK ou OPK-like et qui répondaient aux critères décrits précédemment.

Résultats

1. Caractéristiques globales de la population

1.1. IS avec utilisation de CC

De 2009 à 2015, seuls 56 cycles de stimulation simple par CC sont réalisés et extraits de la base de données après élimination des facteurs d'exclusion. Cela représente 31 couples.

Les femmes concernées sont âgées de 21 ans à 36 ans avec une moyenne de 27,5 \pm 4,2 ans. Leur IMC varie de 17,4 kg/m² à 42,2 kg/m² avec une moyenne de 26,6 \pm 7,1 kg/m². On note un tabagisme actif dans 28,6% des cycles (dont aucun n'est estimé à plus de 10 cigarettes par jour, 25% entre 5 et 10 cigarettes par jour et 56,3% à moins de 5 cigarettes par jour). 55,4% des cycles étudiés ont été réalisés chez des femmes présentant une infertilité primaire, 32,1% une infertilité secondaire et 12,5% une infertilité primo-secondaire. Dans 96,4% des cycles, aucun antécédent chirurgical utérin n'est retrouvé. Pour 1,8% des cycles, il existe un antécédent de drilling ovarien.

Le bilan de base rapporte un CFA moyen à 44 \pm 17,7 avec une AMH moyenne à 12,9 \pm 7,6 ng/ml. 5,4% des cycles concernent des femmes avec OPK L versus 94,6% avec SOPK.

Concernant les hommes, l'âge varie de 22 ans à 45 ans avec une moyenne de 30 \pm 5,2 ans. Leur IMC varie de 20 kg/m² à 34 kg/m² avec une moyenne de 24,7 \pm 4,6 kg/m². On note un tabagisme actif dans 41,1% des cycles étudiés (dont 30,4% estimé à plus de 10 cigarettes par jour et 65,2% entre 5 et 10 cigarettes par jour).

La durée d'infertilité varie de 21 à 79 mois avec une moyenne de 40,7 \pm 11,2 mois. 8,9% des cycles de notre étude sont précédés d'une prise en charge hors CHU par des cycles d'IS par CC.

Le cycle de CC est toujours débuté à J2 et un déclenchement par choriogonadotropine alpha (Ovitrelle®) a eu lieu dans 57,1% des cas. 42,9% sont arrêtés avant déclenchement. La durée du cycle stimulé (jusqu'au jour du déclenchement) est en moyenne de 12,9 \pm 1,6 jours. L'endomètre au déclenchement mesure en moyenne 6,5 \pm 2,2 mm. Il y a en moyenne 1,2 \pm 0,5 follicule supérieur à 13 mm la veille ou avant veille du déclenchement, ou 14 mm le jour du déclenchement. Aucun déclenchement n'est réalisé sur 4 follicules supérieurs à 13 mm ou plus.

1.2. IS avec utilisation de gonadotrophines

De 2009 à 2015, nous avons extrait de la base de données, après élimination des facteurs d'exclusion, 951 cycles d'IS par gonadotrophines. Cela représente 300 couples.

Les femmes concernées sont âgées de 21 ans à 42 ans avec une moyenne de 31 \pm 4,2 ans. Leur IMC varie de 15,6 kg/m² à 45,2 kg/m² avec une moyenne de 25,3 \pm 5,8 kg/m². On note un tabagisme actif dans 15,9% des cycles (dont 7,3 % estimé à plus de 10 cigarettes par jour, 60,6% entre 5 et 10 cigarettes par jour et 32,1% à moins de 5 cigarettes par jour). 51,7 % des cycles concernent des femmes sans antécédent obstétrical, 36,9% présentent une infertilité primo-secondaire et 11,4% une infertilité secondaire. Dans 89,7% des cycles, on ne retrouve aucun antécédent chirurgical utérin. 92,2% ont une perméabilité tubaire bilatérale. Dans 2,6% des cycles, on note un antécédent de drilling ovarien. Le bilan de base rapporte un CFA moyen à 37 \pm 17,9 avec une AMH moyenne à 10,1 \pm 5,8 ng/mL. 42,2% des cycles concernent des femmes avec OPK L versus 57,8% avec SOPK.

Concernant les hommes, l'âge varie de 20 ans à 54 ans avec une moyenne de 34 \pm 5,8 ans. Leur IMC varie de 17 kg/m² à 41 kg/m² avec une moyenne de 25,4 \pm 4,6 kg/m². On note un tabagisme actif dans 35,5% des cycles (dont 30% estimé à plus de 10 cigarettes par jour, 52% entre 5 et 10 cigarettes par jour et 18% à moins de 5 cigarettes par jour).

La durée d'infertilité des couples varie de 13 mois à 165 mois avec une moyenne de 53,5 \pm 23,9 mois. 23,4% des cycles sont précédés d'une prise en charge hors CHU par IS par CC ou gonadotrophines.

Le cycle de stimulation est débuté entre le premier (J1) et le neuvième jour (J9) du cycle menstruel, en moyenne à J3 \pm 1,5. Les gonadotrophines utilisées pour la stimulation ovarienne sont de l'HMG (4,4%) ou de la FSH recombinante (95,6%). La dose totale moyenne de gonadotrophines est de 1188 \pm 781 UI pour l'HMG et de 641 \pm 416 UI pour les FSH recombinantes. Dans 22,1% des cycles, des antagonistes sont utilisés. La durée de la stimulation est en moyenne de 12,2 \pm 4,9 jours.

Un déclenchement par choriogonadotropine alpha (Ovitrelle®) a lieu dans 80,9% des cas. 53,8% des cycles sont des stimulations simples dans le but d'une IIU versus 46,2% des cycles suivies de rapports sexuels. 19,1% sont arrêtés avant déclenchement.

L'endomètre au déclenchement mesure en moyenne de 7,7 \pm 1,5mm. Le nombre de follicules supérieurs à 13 mm la veille ou avant veille du déclenchement, ou 14 mm le jour du déclenchement est de 1,2 \pm 0,5. Aucun déclenchement n' a été réalisé sur 4 follicules supérieurs à

13 mm ou plus. Le taux de LH plasmatique moyen au déclenchement est de 10,4+/-11,1 UI/L, L'œstradiolémie est de 289+/-150,5 pg/mL, et la progestéronémie est de 0,6+/-0,3 ng/mL.

Tableau 1 : Statistiques descriptives de la population en stimulation simple

Protocoles d'IS		Citrates de clomifène		Gonadotrophines	
Nombre de cycles		56 (31 couples)		951 (300 couples)	
Caractéristiques des couples		N		N	
Age femme (années)		27,5+/-4,2	56	31+/-4,2	951
Age homme (années)		30+/-5,2	56	34+/-5,8	951
IMC femme (kg/m ²)		26,6+/-7,1	56	25,3+/-5,8	951
IMC homme (kg/m ²)		24,7+/-4,6	30	25,4+/-4,6	520
Tabac femme (nombre par jour)	Tabagisme actif	28,6%	56	15,9%	951
	dont < 5 cigarettes	56,3%	13	32,1%	137
	dont 5-10 cigarettes	25,0%	13	60,6%	137
	dont >10 cigarettes	0,0%	13	7,3%	137
Tabac homme (nombre par jour)	Tabagisme actif	41,1%	50	35,5%	791
	dont < 5 cigarettes	0,0%	22	18,0%	250
	dont 5-10 cigarettes	65,2%	22	52,0%	250
	dont > 10 cigarettes	30,4%	22	30,0%	250
Durée d'infertilité (mois)		40,7+/-11,2	53	53,5+/-23,9	880
Type d'infertilité du couple					
Infertilité primaire		62,5%	56	55,3%	951
Infertilité primo secondaire		10,7%	56	10,6%	951
Infertilité secondaire		26,8%	56	34,1%	951
Type d'infertilité de la femme					
Infertilité primaire		55,4%	56	51,7%	951
Infertilité primo secondaire		32,1%	56	11,4%	951
Infertilité secondaire		12,5%	56	36,9%	951
ATCD d'IS hors CHU (par CC et/ou par gonadotrophines)		8,9%	56	23,4%	951
ATCD d'IS par CC hors CHU		8,9%	56	19,0%	951
ATCD d'IS par gonadotrophines hors CHU		0,0%	56	10,5%	951
ATCD de drilling ovarien		1,8%	56	2,6%	951
Cycles	réguliers	5,4%	56	45,8%	951
	spanioménorrhée	55,3%	56	40,6%	951
	aménorrhée	39,3%	56	13,6%	951
Utérus	normal	96,4%	56	89,7%	951
	ATCD de chirurgie utérine	0	56	10,3%	951
	dont ATCD de polypectomie	0	54	8,16%	98
	dont ATCD de myomectomie	0	54	0%	98
	dont ATCD de synéchies	0	54	2,04%	98
	dont ATCD de chirurgie de cloison	0	54	5%	98
Trompes	perméables	96,4%	56	92,2%	943
	altération uni ou bilatérale	3,6%	56	7,8%	943
Hyperandrogénie clinique		23,2%	43	10,0%	521
CFA		44+/-17,7	56	37+/-17,9	874
LH (UI/L)		9,4+/-4,8	49	7,5+/-4,3	886
Testostéronémie (ng/ml)		0,53+/-0,3	47	0,49+/-0,24	719
AMH (ng/ml)		12,9+/-7,6	47	10,1+/-5,8	909
Phénotypes	OPK-L	5%	56	42,2%	951
	SOPK	94,6%	56	57,8%	951

Protocoles d'IS		Citrate de clomifène		Gonadotrophines	
Caractéristiques des cycles					
Type de gonadotrophine	HMG			4,4%	951
	FSH recombinante			95,6%	951
Dose totale de gonadotrophines	Dose totale HMG (UI)			1188+/-781	32
	Dose totale FSHr (UI)			641+/-416	737
Utilisation d'antagoniste				22,1%	951
Réalisation d'une IIU		1,8%	56	53,8%	951
Abandon du cycle		42,9%	56	19,1%	951
Durée de stimulation (jour du déclenchement)		12,9+/-2,2	32	12,2+/-4,9	769
Echographie au déclenchement	Nombre de follicule >14 mm (ou 13 si J-1)	1,2+/-0,5	32	1,2+/-0,5	767
	Nombre de follicule >11	0,3+/-0,6	32	0,4+/-0,8	767
	Endomètre (en mm)	6,5+/-2,2	55	7,7+/-1,5	938
Biologie au déclenchement	E2 (pg/ml)	305+/-114	21	289+/-150	546
	LH (UI/L)	17,9+/-16,6	21	10,4+/-11,1	543
	Pg (ng/ml)	0,7+/-0,2	20	0,6+/-0,3	539

Statistiques descriptives de la population en induction simple de l'ovulation.

La description des variables quantitatives comprend la moyenne, l'écart-type et l'effectif. La description des variables qualitatives comprend les pourcentages et l'effectifs.

AMH : hormone antimüllérienne, ATCD : antécédent, CFA : compte de follicules antraux, E2 : œstradiol, FSH : follicle stimulating hormone, FSHr : FSH recombinante, HCG : hormone chorionique gonadotrope, HMG : human menopausal gonadotropin, IIU : insémination intra-utérine, IMC : indice de masse corporelle, IS : induction simple, LH : luteinizing hormone, OPK-L : ovaires polykystiques like, Pg : progestérone, SOPK : syndrome des ovaires polykystiques.

1.3. FIV

De 2009 à 2015, 424 cycles de FIV chez des femmes infertiles avec SOPK ou OPK L sont extraits, représentant 248 couples.

Les femmes concernées sont âgées de 22 ans à 43 ans avec une moyenne de 32,5+/-4 ans. Leur IMC varie de 16 kg/m² à 43,8 kg/m² avec une moyenne de 24,6+/-5,3 kg/m². On note un tabagisme actif dans 21,7% des cycles (dont 10,6% estimé à plus de 10 cigarettes par jour, 47,1% entre 5 et 10 cigarettes par jour et 42,3% à moins de 5 cigarettes par jour.) Dans 41,1% des cycles on ne note aucun antécédent obstétrical, 37,7% présentent une infertilité secondaire et 21,2% une infertilité primo-secondaire. Dans 87,5% des cycles, il n'y a aucun antécédent chirurgical utérin. 70,1% des cycles concernent des femmes avec une perméabilité tubaire bilatérale versus 14,2% une perméabilité unilatérale et 15,7% une altération bilatérale des trompes. Pour 4,5% des cycles, on note un antécédent de drilling ovarien. Le bilan de base rapporte un CFA moyen à 36+/-17,2 avec une AMH moyenne à

10+/-6,2 ng/mL. 53,3% des cycles concernent des femmes avec OPK-L versus 46,7% avec SOPK. L'hyperandrogénie clinique concerne 9,1% des patientes. 7,9% des patientes ont une testostéronémie supérieure à 0,8 ng/mL.

Concernant les hommes, l'âge varie de 24 ans à 52 ans avec une moyenne de 35,3+/-5,3 ans. Leur IMC varie de 17 kg/m² à 40 kg/m² ans avec une moyenne de 25,1+/-4,4 kg/m². On note un tabagisme actif dans 43,8% des cycles (dont 47,1% estimé à plus de 10 cigarettes par jour, 39,7% entre 5 et 10 cigarettes par jour et 13,2% à moins de 5 cigarettes par jour).

La durée d'infertilité des couples varie de 13,1 mois à 237,4 mois avec une moyenne de 66,6+/-31,3 mois. 41,5% des cycles sont précédés par une prise en charge hors CHU par IS par CC (22,4%) ou gonadotrophines (33,4%).

Les gonadotrophines utilisées pour la stimulation ovarienne en vue de la FIV sont de l'HMG (38,7%) ou de la FSH recombinante (61,3%). La dose totale moyenne de gonadotrophines est de 1879+/-533 UI pour l'HMG et de 1578+/-551 UI pour les FSH recombinantes. Le déclenchement est réalisé dans 86,6% des cycles : avec du choriogonadotropine alpha (Ovitrelle®) (94%) ou avec de la triptoréline (Décapeptyl®) (6%) en cas de risque d'HSO. La durée de la stimulation est en moyenne de 10,4+/-1,4 jours. Le jour du déclenchement, l'endomètre mesure en moyenne 8,9+/-1,7 mm. Le taux de LH plasmatique moyen est de 2,3+/-2,1 UI/L, l'œstradiolémie est de 2300+/-1091 pg/mL, et la progestéronémie est de 0,9+/-0,4 ng/mL. Le nombre moyen de follicules supérieurs à 13 mm la veille ou avant veille du déclenchement, ou 14 mm le jour du déclenchement est 11,3+/-4,8. Le nombre moyen de follicules entre 11 et 13 mm est de 5,4+/-3,5. 13,4% des cycles sont arrêtés avant le déclenchement.

Le nombre moyen d'ovocytes recueillis est de 13+/-6,3 et le nombre d'embryons obtenus est de 7,3+/-5,1. 64,2% des transferts ont eu lieu au 5^{ème} ou 6^{ème} jour du développement, au stade de blastocyste. Dans 68,4% des cas, 1 embryon est transféré, dans 30,9% des cas 2 embryons sont transférés et dans 0,7% des cas 3 embryons sont transférés.

24,3% des cycles n'aboutissent pas à un transfert frais pour différentes raisons : par absence d'embryons obtenus ou par choix de freeze-all en cas d'HSO ou de progestéronémie élevée. Dans 52,9% des cycles, au moins 1 embryon est congelé. Dans 84% des cas, la congélation a lieu au 5^{ème} ou 6^{ème} jour de l'embryon, au stade blastocyste.

1.4. Transfert d'embryon congelé (TEC)

De 2009 à 2015, 229 cycles de TEC chez des femmes infertiles avec SOPK ou OPK-like sont extraits soit 120 couples. Il n'est pas possible de rapporter chaque TEC à la ponction dont les embryons sont issus. Pour cette raison, nous ne présenterons pas de résultats cumulatifs FIV + TEC.

Les femmes concernées sont âgées de 22 ans à 43 ans avec une moyenne de 33,1+/-3,9 ans. Leur IMC varie de 17,4 kg/m² à 43,8 kg/m² avec une moyenne de 23,7+/-4,8 kg/m². On note un tabagisme actif dans 20,1% (dont 11,9% estimé à plus de 10 cigarettes par jour, 47,6% entre 5 et 10 cigarettes par jour et 40,5% à moins de 5 cigarettes par jour). 38% des cycles n'ont aucun antécédent obstétrical, 39,3% présentent une infertilité secondaire et 22,7% une infertilité primo-secondaire. Dans 86% des cycles, on ne note aucun antécédent chirurgical utérin. Dans 63,7%, il existe une perméabilité tubaire bilatérale versus 19,3% avec une perméabilité unilatérale et 17% une altération tubaire bilatérale. Pour 3,5% des cycles, on note un antécédent de drilling ovarien. Le bilan de base rapporte un CFA moyen à 35+/-16,1 avec une AMH moyenne à 9,4+/-5,4 ng/mL. 60,3% des cycles concernent des femmes avec OPK L versus 39,7% avec SOPK.

Concernant les hommes, l'âge varie de 25 ans à 50 ans avec une moyenne de 35,7+/-5,2 ans. Leur IMC varie de 17 kg/m² à 35 kg/m² avec une moyenne de 24,9+/-3,9 kg/m². On note un tabagisme actif dans 42,6% des cycles (dont 42,7% estimé à plus de 10 cigarettes par jour, 38,2% entre 5 et 10 cigarettes par jour et 19,1% à moins de 5 cigarettes par jour).

La durée d'infertilité des couples varie de 10 mois à 248,2 mois avec une moyenne de 68,8+/-37 mois. 38% des cycles ont été précédés par une prise en charge hors CHU par stimulation simple avec CC ou gonadotrophine.

Tous les TEC sont réalisés en cycle artificiel avec les mêmes traitements : estradiol (Provames®) + progestérone (Utrogestan®, Progestan®). L'endomètre avant l'ajout de la progestérone est entre 4,2 mm et 17,3 mm et en moyenne de 8,2+/-1,6 mm.

11,4% des cycles sont arrêtés. Dans 75,6% des décongelations, aucun embryon n'est lysé. 79,9% des embryons sont transférés au 5^{ème} ou au 6^{ème} jour, au stade blastocyste.

Tableau 2 : Statistiques descriptives de la population en fécondation *in vitro* et transfert d'embryon congelé

		FIV		TEC	
nombre de cycles N		424 (248 couples)		229 (120 couples)	
Caractéristiques des femmes		N		N	
Age femme (années)		32,5+/-4	424	33,1+/-3,9	229
Age homme (années)		35,3+/-5,3	424	35,7+/-5,2	229
IMC femme (kg/m ²)		24,6+/-5,3	424	23,7+/-4,8	229
IMC homme (kg/m ²)		25,1+/-4,4	101	24,9+/-3,9	100
Tabac femme (nombre par jour)	Tabagisme actif	21,7%	424	20,1%	229
	dont < 5 cigarettes	42,3%	85	40,5%	42
	dont 5-10 cigarettes	47,1%	85	47,6%	42
	dont >10 cigarettes	10,6%	85	11,9%	42
Tabac homme (nombre par jour)	Tabagisme actif	43,8%	340	42,6%	183
	dont < 5 cigarettes	13,2%	136	19,1%	68
	dont 5-10 cigarettes	39,7%	136	38,2%	68
	dont > 10 cigarettes	47,1%	136	42,6%	68
Durée d'infertilité (mois)		66,6+/-31,3	404	68,8+/-37	225
Type d'infertilité du couple					
Infertilité primaire		48,6%	424	41,5%	229
Infertilité primo-secondaire		18,9%	424	21,0%	229
Infertilité secondaire		32,5%	424	37,5%	229
Type d'infertilité de la femme					
Infertilité primaire		41%	424	38,0%	229
Infertilité primo-secondaire		21,2%	424	22,7%	229
Infertilité secondaire		37,7%	424	39,3%	229
ATCD d'IS-IIU hors CHU (par CC et/ou par gonadotrophines)		41,5%	424	38,0%	229
ATCD d'IS par CC hors CHU		22,4%	424	22,3%	229
ATCD d'IS par gonadotrophines hors CHU		34,0%	424	26,2%	229
ATCD de drilling ovarien		5,0%	424	3,5%	229
Cycles	réguliers	55,2%	424	64,2%	229
	spanioménorrhée	33,0%	424	26,6%	229
	aménorrhée	11,8%	424	9,2%	229
Utérus	normaux	87,5%	424	86,0%	29
	ATCD de chirurgie utérine	12,5%	424	14,0%	229
	dont ATCD de polypectomie	18,9%	53	18,8%	32
	dont ATCD de myomectomie	3,8%	53	3,1%	32
	dont ATCD de synéchies	9,4%	53	21,9%	32
	dont ATCD de chirurgie de cloison	3,8%	53	6,3%	32
	dont ATCD de césarienne	64,2%	53	50,0%	32
Trompes	perméables	70,1%	421	63,7%	223
	altération uni ou bilatérale	29,9%	421	36,3%	223
Hyperandrogénie clinique		9,1%	231	7,9%	113
CFA		36+/-17,2	409	35+/-16,1	220
LH (UI/L)		7,4+/-3,9	390	7,4+/-4,6	204
Testostéronémie (ng/mL)		0,49+/-0,27	290	0,5+/-0,3	138
AMH (ng/mL)		10+/-6,2	399	9,4+/-5,4	215
Phénotypes	OPK L	53,3%	424	60,3%	229
	SOPK	46,7%	424	39,7%	229

FIV			TEC	
Caractéristiques des cycles				
Type de gonadotrophine	HMG	38,7%	424	
	FSH recombinante	61,3%	424	
Dose totale de gonadotrophines	Dose totale HMG	1879+/-533	130	
	Dose totale FSHr	1578+/-551,8	237	
Durée antagonistes		4,1+/-1,3	402	
Abandon du cycle		13,4%	424	3,5% 229
Type déclenchement	Ovitrelle®	94,0%	367	
	Décapeptyl®	6,0%	367	
Durée de stimulation		10,4+/-1,4	368	
Echographie au déclenchement	Nombre de follicule >14 mm (ou 13 mm si J-1)	11,3+/-4,8	365	
	Nombre de follicule >11 mm	5,4+/-3,5	364	
	endomètre (mm)	8,9+/-1,7	361	
Biologie au déclenchement	E2 (pg/ml)	2300+/-1091	289	
	LH (UI/L)	2,3+/-2,1	284	
	Pg (ng/ml)	0,9+/-0,4	286	
Jour du transfert en frais	J 2-3	35,8%	279	
	J 5-6	64,2%	279	
Nombre d'ovocytes recueillis		13+/-6,3	367	
Nombre d'embryons obtenus		7,3+/-5,1	367	
Transfert d'embryon frais	oui	75,7%	367	
	Nombre d'embryons transférés	1,3+/-0,5	278	
Congélation	oui	52,9%	367	
	Nombre d'embryons congelés	1,4+/-1,9	367	
Jour de congélation	J 2-3	16,0%	194	
	J 5-6	84,0%	194	
Transfert d'embryons congelés	oui			87,8% 229
	Nombre d'embryons transférés			1,06+/-0,53 229
lyses en décongélation	oui			24,4% 225
	nombre de lyses			0,3+/-0,5 225
Jour du transfert en congelés	J 2-3			20,1% 224
	J 5-6			79,9% 224

Statistiques descriptives de la population en FIV et en TEC

La description des variables quantitatives comprend la moyenne, l'écart-type et l'effectif. La description des variables qualitatives comprend les pourcentages et l'effectif.

AMH : hormone antimüllérienne, ATCD : antécédent, CFA : compte des follicules antraux, E2 : œstradiol, FIV : Fécondation in vitro, FSH : follicle stimulating hormone, FSHr : FSH recombinante, HCG : hormone chorionique gonadotrope, HMG : human menopausal gonadotropin, IIU : insémination intra-utérine, IMC : indice de masse corporelle, IS : induction simple, LH : luteinizing hormone, OPK-L : Ovaires Polykystiques-Like, Pg : progestérone, SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques, TEC : transfert d'embryon congelé.

2. Comparaisons des caractéristiques

2.1. Comparaison entre le groupe IS par gonadotrophines et les groupes FIV+TEC

Nous avons comparé les différentes caractéristiques cliniques de base des couples entre le groupe traité par IS par gonadotrophines et ceux traités par FIV ou par TEC.

Les variables quantitatives ont été analysées par ANOVA. Concernant les caractéristiques cliniques globales des couples, différents paramètres sont significativement différents entre ces deux groupes : l'âge des femmes et des hommes, l'IMC des femmes et le CFA. On ne note aucune différence significative entre les deux groupes pour l'IMC de l'homme et le bilan biologique de base.

Les variables qualitatives ont été analysées par les tests du Chi² de Pearson. On note une différence significative entre les deux groupes concernant le tabagisme de la femme et de l'homme, le type d'infertilité, les antécédents de prise en charge par IS hors CHU, de drilling, de perméabilité tubaire, les troubles du cycle. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant les antécédents de chirurgie utérine et l'hyperandrogénie.

2.2. Comparaisons entre les groupes FIV et TEC

Nous avons également comparé les différentes caractéristiques cliniques de base des couples entre le groupe FIV et le groupe TEC pour vérifier leur similitude.

Les variables quantitatives ont été analysées par ANOVA. Concernant les caractéristiques cliniques globales des couples, les groupes FIV et TEC sont identiques pour la plupart des facteurs analysés : l'âge de l'homme et de la femme, l'IMC de l'homme, le CFA, le bilan biologique de base. On note une différence significative uniquement pour l'IMC de la femme.

Les variables qualitatives ont été analysées par les tests du Chi² de Pearson. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes concernant les différentes variables qualitatives cliniques : le tabagisme de la femme et de l'homme, le type d'infertilité, les antécédents de prise en charge hors CHU, de drilling, de chirurgie utérine, les antécédents tubaires, la régularité des cycles, l'existence ou non d'une hyperandrogénie clinique et le phénotype.

3. Issues des prises en charge en infertilité au CHU de Nantes

3.1. En IS avec utilisation de CC

L'analyse des 56 cycles de stimulation simple par CC retrouve 42,9% d'arrêt de cycle avant déclenchement. 50% des cycles n'aboutissent à aucune grossesse contre 5,4% à une grossesse clinique. 1,8% aboutissent à la naissance d'un enfant né vivant et 3,6% à une grossesse clinique (au-delà de 7 SA) mais dont nous ne connaissons pas l'issue. Aucune grossesse multiple n'est rapportée. On observe 3,6% des cycles suivis d'une grossesse spontanée dans les mois suivant la stimulation.

3.2. En IS avec utilisation de gonadotrophines

L'analyse des 951 cycles de stimulation simple par gonadotrophines retrouve 19,1% d'arrêt de cycle avant déclenchement. 60,5% des cycles n'aboutissent à aucune grossesse, contre 19% des cycles qui amènent à une grossesse : 13,8% des cycles aboutissent à un enfant né vivant et 5,3% à une grossesse clinique (au-delà de 7 SA). Parmi ces dernières, 28% (soit 1,5% par cycle) sont actuellement en cours, 54% (soit 2,8% par cycle) sont des GEU, FCS ou IMG et 18% (soit 0,9%) sont perdus de vue.

Aucune grossesse multiple de haut rang (supérieur à 2 embryons) n'est rapportée. 3,8% des accouchements avec naissance d'enfants vivants sont issus de grossesses gémellaires. 80% des grossesses gémellaires ont donné naissance à deux enfants vivants, et 20% à un seul enfant né vivant. On observe 1,4% des cycles suivis d'une grossesse spontanée dans les mois suivant la stimulation.

3.3. En FIV

L'analyse des 424 cycles de FIV retrouve 34,4% d'arrêt : 13,4% d'arrêt de cycle avant déclenchement et 21% d'arrêt le jour du transfert embryonnaire par absence d'embryon obtenu ou par non indication à un transfert frais pour cause endométriale, HSO ou progestéronémie élevée.

33,3% des cycles n'aboutissent à aucune grossesse contre 26,2% à une grossesse. 18,9% des cycles amènent à un accouchement avec naissance vivante et 7,3 % des cycles aboutissent à une grossesse clinique. Parmi ces dernières, 22,6% (soit 1,7% par cycle) sont actuellement en cours, 77,4% (soit 5,7% par cycle) sont des GEU, FCS ou IMG. On ne note aucun perdu de vue.

Aucune grossesse multiple de haut rang (supérieur à 2 embryons) n'est rapportée. 8,8% des accouchements avec naissance d'enfants vivants sont issus de grossesses gémellaires ayant donné naissance à deux enfants vivants.

On observe 1,9% des cycles suivis d'une grossesse spontanée dans les mois après la stimulation.

3.4. En TEC

L'analyse des 229 cycles de TEC retrouve 11,4% d'arrêt de cycle, arrêt avant introduction de progestérone ou arrêt le jour du transfert par absence d'embryon à transférer suite à une lyse embryonnaire. 64,2% des cycles n'aboutissent à aucune grossesse contre 22,3% à une grossesse. 13,1% des cycles amènent à un accouchement avec naissance vivante et 9,2% à une grossesse clinique. Parmi ces dernières, 90,5% (soit 8,3% par cycle) sont des GEU, FCS ou IMG, et 9,5% (soit 0,9% par cycle) sont actuellement en cours. On ne note aucun perdu de vue.

Aucune grossesse multiple de haut rang (supérieur à 2 embryons) n'est rapportée. 6,7% des accouchements avec naissance d'enfants vivants sont issus de grossesses gémellaires avec naissance de 2 enfants nés vivants.

On observe 1,3% des cycles suivis d'une grossesse spontanée dans les mois suivants le TEC.

Tableau 3: Issues des prises en charge

Issue du cycle	CC	IS	FIV	TEC
<i>N</i>	56	951	424	229
Accouchement avec naissance vivante	1,8%	13,8%	18,9%	13,1%
Grossesse clinique sans accouchement	3,6%	5,3%	7,3%	9,2%
Total grossesse (grossesse clinique + accouchement)	5,4%	19,0%	26,2%	22,3%
Grossesse biochimique	1,8%	1,4%	6,1%	1,3%
Pas de grossesse	50,0%	60,5%	33,3%	64,2%
Arrêt de stimulation avant déclenchement	42,9%	19,1%	13,44%	
Arrêt après déclenchement			21,0%	
Total arrêt de stimulation	42,9%	19,1%	34,4%	12,2%
Grossesse spontanée juste après l'arrêt du traitement	3,60%	1,40%	1,89%	1,31%

Issues des prises en charge en fonction du type d'AMP.

N : nombre de cycles, *CC* : citrate de clomifène, *FIV* : fécondation in vitro, *IS* : induction simple de l'ovulation, *TEC* ; transfert d'embryon congelé.

Tableau 4 : Issues des grossesses cliniques par cycle

Issue du cycle	CC	FSH	FIV	TEC
grossesse clinique sans accouchement	3,6%	5,3%	7,3%	9,2%
<i>N</i>	56	951	424	229
dont grossesse gémellaire	0%	0%	0,2%	0%
<i>N</i>	56	951	424	229
dont FCS-GEU-IMG	0%	2,8%	5,7%	8,3%
<i>N</i>	56	951	424	229
dont en cours au moment de l'étude	0%	1,5%	1,7%	0,9%
<i>N</i>	56	951	424	229
dont perdus de vue	3,6%	0,9%	0%	0%
<i>N</i>	56	951	424	229

Issue des grossesses cliniques par cycle

N : nombre de cycles, *CC* : citrate de clomifène, *FCS* : fausse couche spontanée, *FIV* : fécondation in vitro, *GEU* : grossesse extra-utérine, *IMG* : interruption médicale de grossesse, *IS* : induction simple de l'ovulation, *TEC* ; transfert d'embryon congelé.

4. Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon

4.1. Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon en IS avec CC

Entre 2009 et 2015, après élimination des critères d'exclusion, seul 56 cycles d'IS avec CC ont été réalisés et analysés. Devant le faible effectif, nous avons décidé de ne pas réaliser de régression logistique univariée à la recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon de cycles d'IS avec CC.

4.2. Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon en IS avec gonadotrophines

4.2.1. Facteurs prédictifs d'un accouchement avec naissance vivante

L'analyse par régression logistique univariée avec l'accouchement avec naissance vivante comme variable dépendante, révèle une relation positive entre l'existence d'un accouchement et le nombre de follicules entre 11 et 13 mm lors du déclenchement avec un OR faible à 1,58 (IC à 95% 1,02-2,4 ; p=0,04). Une relation négative significative est retrouvée avec l'utilisation d'antagoniste avec un OR à 0,62 (IC à 95% 0,41-0,94 ; p=0,02) et avec la réalisation d'une IIU avec un OR à 0,45 (IC à 95% 0,3-0,66 ; p<0,01).

Aucune autre corrélation significative n'est retrouvée parmi les autres paramètres étudiés, à savoir l'âge, l'IMC, le tabac, la durée et le type d'infertilité, le phénotype, la régularité des cycles, les antécédents de chirurgie utérine, de drilling ovarien ou tubaire, le phénotype, le bilan clinico-biologique de base (CFA, LH, AMH et testostérone plasmatiques), le rang de la tentative, le type de gonadotrophines utilisé, la durée de la stimulation ni le bilan biologique lors du déclenchement.

Nous avons ensuite analysé en régression multivariée l'ensemble des facteurs retrouvés significatifs en analyse univariée, avec l'accouchement comme variable dépendante. Cette analyse révèle une relation significative positive entre l'existence d'un accouchement et le nombre de follicules entre 11 et 13 mm lors du déclenchement avec un OR faible à 1,88 (IC à 95% 1,19-2,97 ; $p < 0,01$). Elle révèle également une relation significative négative entre l'accouchement et la réalisation d'une IIU avec un OR à 0,4 (IC à 95% 0,25-0,63 ; $p < 0,01$).

4.2.2. Facteurs prédictifs de grossesse

L'analyse par régression logistique univariée avec l'existence d'une grossesse comme variable dépendante, révèle une relation négative significative entre la grossesse et les paramètres suivants : le type d'infertilité du couple avec un OR à 0,69 (IC à 95% 0,5-0,96 ; $p = 0,03$), l'hyperandrogénie clinique avec un OR à 0,52 (IC à 95% 0,27-0,998 ; $p = 0,05$), l'utilisation d'un antagoniste avec un OR à 0,57 (IC à 95% 0,4-0,81 ; $p < 0,01$) et la réalisation d'une IIU avec un OR à 0,56 (IC à 95% 0,4-0,78 ; $p < 0,01$).

Aucune autre corrélation significative n'est retrouvée parmi les autres paramètres étudiés, à savoir l'âge, l'IMC, le tabac, les antécédents de prise en charge hors CHU, le phénotype, les antécédents de la régularité des cycles, le bilan clinico-biologique de base, le rang de tentative, le type de gonadotrophines utilisé et la dose, la durée de la stimulation, ni le bilan biologique ou échographique lors du déclenchement.

Nous avons ensuite analysé en régression multivariée l'ensemble des facteurs retrouvés significatifs en analyse univariée, avec la grossesse comme variable dépendante. Cette analyse révèle une relation significative négative entre la grossesse et l'hyperandrogénie avec un OR à 0,45 (IC95% 0,23-0,87 ; $p = 0,02$) et la réalisation d'une IIU avec un OR à 0,58 (IC95% 0,36-0,95 ; $p = 0,03$).

4.2.3. Facteurs prédictifs d'abandon du cycle

L'analyse par régression logistique univariée avec l'arrêt du cycle comme variable dépendante, révèle une relation positive significative entre l'arrêt du cycle et les facteurs suivants : la sévérité du phénotype avec un OR à 2,29 (IC95% 1,6-2,29 ; $p < 0,01$), les

troubles du cycles avec un OR à 1,92 (IC95% 1,53-2,41 ; $p<0,01$) , le taux basal de LH plasmatique avec un OR à 1,82 (IC95% 1,29-2,57 ; $p<0,01$), le CFA avec un OR à 1,6 (IC95% 1,13-2,27 ; $p=0,01$), le tabagisme masculin avec un OR à 1,6 (IC95% 1,11-2,31 ; $p=0,01$), les antécédents de prise en charge en IS en dehors du CHU avec un OR à 1,6 (IC95% 1,12-2,20 ; $p=0,01$) et l'IMC de la femme avec un OR à 1,44 (IC95% 1,01-2,07 ; $p=0,04$).

On note une relation négative significative entre l'arrêt et les facteurs suivants : le type d'infertilité de la femme avec un OR à 0,69 (IC95% 0,49-0,98 ; $p=0,04$) et l'utilisation d'antagoniste au cours de la stimulation avec un OR à 0,22 (IC95% 0,12-0,4 ; $p<0,01$).

Aucune autre corrélation significative n'est retrouvée parmi les autres paramètres étudiés.

Nous avons ensuite analysé en régression multivariée l'ensemble des facteurs retrouvés significatifs en analyse univariée, avec l'arrêt comme variable dépendante. Cette analyse révèle une relation significative positive entre l'arrêt du cycle et l'IMC de la femme avec un OR à 1,69 (IC95% 1,05-2,70 ; $p=0,03$) et avec le tabagisme de l'homme avec un OR à 1,64 (IC95% 1,08-2,48 ; $p=0,02$). On note également une relation significative négative entre l'arrêt et l'utilisation d'antagoniste avec un OR à 0,29 (IC95% 0,14-0,63 ; $p<0,01$).

Tableau 5 : Régression logistique univariée en IS avec gonadotrophines

	Accouchement avec naissance vivante				Grossesse clinique			Arrêt de cycle		
	n	OR	IC	p	OR	IC	p	OR	IC	p
caractéristiques de l'homme										
âge homme (années)	951	1,50	0,52-4,3	0,45	0,90	0,41-2	0,81	0,58	0,22-1,49	0,25
IMC homme (kg/m ²)	520	1,15	0,65-2,06	0,63	1,10	0,67-1,78	0,71	0,98	0,61-1,56	0,92
tabac homme	791	1,17	0,76-1,8	0,46	1,14	0,79-1,65	0,48	1,60	1,11-2,31	0,01
nombre de cigarettes homme	250	0,54	0,25-1,19	0,12	0,62	0,31-1,23	0,17	0,55	0,28-1,10	0,09
caractéristiques du couple										
durée infertilité (mois)	880	0,96	0,63-1,47	0,86	0,95	0,67-1,34	0,76	0,98	0,69-1,38	0,9
type d'infertilité couple	951	0,70	0,45-1,02	0,06	0,69	0,50-0,96	0,03	0,73	0,51-1,04	0,08
ATCD prise en charge hors CHU	951	1,35	0,85-2,15	0,21	1,28	0,87-1,88	0,22	1,60	1,12-2,29	0,01
ATCD de citrate de clomifène	951	1,45	0,87-2,4	0,16	1,30	0,85-1,99	0,23	1,31	0,88-1,94	0,18
ATCD de FSH	951	1,33	0,69-2,56	0,39	1,39	0,79-2,43	0,25	2,45	1,56-3,84	<0,01
caractéristiques de la femme										
Age femme (années)	951	1,41	0,86-2,32	0,17	1,07	0,72-1,61	0,73	0,76	0,5-1,16	0,2
IMC femme (kg/m ²)	951	0,88	0,58-1,35	0,57	1,14	0,78-1,66	0,51	1,44	1,01-2,07	0,04
tabac femme	951	1,38	0,86-2,2	0,18	1,16	0,76-1,77	0,48	0,90	0,58-1,4	0,64
nombre de cigarettes femme	137	1,78	0,21-15,11	0,59	2,55	0,30-21,34	0,38	2,86	0,73-11,07	0,12
type d'infertilité femme	951	0,81	0,56-1,18	0,27	0,82	0,59-1,13	0,22	0,69	0,49-0,98	0,04
ATCD drilling ovarien	951	3,92	0,52-29,3	0,18	6,30	0,85-47,13	0,07	0,57	0,17-1,93	0,36
cycles	951	0,96	0,74-1,25	0,76	1,02	0,82-1,26	0,87	1,92	1,53-2,41	<0,01
utérus	951	1,45	0,73-2,88	0,28	1,25	0,72-2,16	0,43	1,25	0,76-2,08	0,38
trompes	943	0,74	0,35-1,59	0,45	0,81	0,44-1,51	0,51	1,03	0,6-1,77	0,91
hyperandrogénie clinique	521	0,60	0,29-1,27	0,18	0,52	0,27-0,998	0,05	0,76	0,36-1,62	0,48
CFA	874	1,14	0,75-1,74	0,54	0,97	0,68-1,37	0,85	1,60	1,13-2,27	0,01
LH (UI/L)	886	0,80	0,54-1,2	0,29	0,98	0,7-1,37	0,89	1,82	1,29-2,57	<0,01
AMH (ng/mL)	909	1,02	0,69-1,52	0,91	0,83	0,6-1,17	0,3	1,36	0,97-1,93	0,08
testostéronémie (ng/mL)	719	1,46	0,68-3,14	0,33	1,10	0,61-2	0,74	1,48	0,86-2,54	0,16
phénotype	951	0,96	0,65-1,4	0,82	0,95	0,69-1,32	0,77	2,29	1,6-2,29	<0,01
caractéristiques du cycle de stimulation										
rang de tentative	951	1,09	0,71-1,66	0,69	1,13	0,78-1,63	0,51	0,89	0,61-1,29	0,52
type de gonadotrophine	951	0,47	0,14-1,55	0,21	0,40	0,14-1,13	0,08	0,75	0,36-1,55	0,43
utilisation antagoniste	951	0,62	0,41-0,94	0,02	0,57	0,4-0,81	<0,01	0,22	0,12-0,40	<0,01
jour de l'HCG	769	0,90	0,6-1,35	0,62	0,79	0,55-1,12	0,18			
LH au déclenchement (UI/L)	543	1,02	0,62-1,69	0,94	1,15	0,75-1,76	0,52			
E2 au déclenchement (pg/mL)	546	0,82	0,51-1,32	0,41	0,78	0,51-1,17	0,23			
Progestérone au déclenchement (ng/mL)	539	1,20	0,7-2,1	0,51	1,24	0,77-2	0,37			
endomètre au déclenchement (mm)	938	0,90	0,59-1,31	0,52	0,97	0,69-1,36	0,86	0,73	0,5-1,06	0,1
Réalisation d'une IIU	951	0,45	0,3-0,66	<0,01	0,56	0,4-0,78	<0,01			
follicules >14 ou 13 si J-1	767	0,68	0,44-1,05	0,08	0,77	0,52-1,14	0,19	0,08	0-1557,15	0,61
follicules >11mm	767	1,58	1,02-2,44	0,04	1,31	0,92-1,86	0,13	6,86	0,36-130,85	0,2

Recherche de facteurs prédictifs d'accouchement avec naissance vivante, de grossesse clinique et d'arrêt de cycle en IS avec gonadotrophines, par régression logistique univariée.

AMH : hormone antimüllérienne, ATCD : antécédent, CFA : compte de follicules antraux, FSH : follicle stimulating hormone, HCG : hormone chorionique gonadotrope, IIU : insémination intra-utérine, IMC : indice de masse corporelle, LH : luteinizing hormone.

Les paramètres corrélés significativement ($p < 0,05$) sont représentés en gras.

4.3. Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon en FIV

4.3.1. Facteurs prédictifs d'un accouchement avec naissance vivante

L'analyse par régression logistique univariée avec l'existence d'un accouchement avec naissance vivante comme variable dépendante, retrouve un facteur prédictif significatif d'accouchement : la dose totale d'HMG au déclenchement avec un OR à 6,5 (IC95% 1,43-29,43 ; $p=0,01$).

L'existence d'antécédents de prise en charge en dehors du CHU de Nantes est le seul facteur significatif corrélés négativement à la présence d'un accouchement avec naissance vivante, avec un OR à 0,58 (IC 0,35-0,92 ; $p=0,02$).

Aucune autre relation significative n'est retrouvée parmi les autres paramètres étudiés.

Nous avons ensuite analysé en régression multivariée l'ensemble des facteurs significativement corrélés à l'accouchement avec naissance vivante en analyse univariée, avec l'accouchement avec naissance vivante comme variable dépendante. Cette analyse retrouve les mêmes résultats qu'en régression univariée ; une relation significative positive entre l'accouchement et la dose totale d'HMG avec un OR à 5,98 (IC 1,29-27,68 ; $p=0,02$) et une relation significative négative entre l'accouchement et les antécédents de prise en charge hors CHU avec un OR à 0,25 (IC 0,09-0,66 ; $p<0,01$).

4.3.2. Facteurs prédictifs de grossesse

L'analyse par régression logistique univariée avec l'existence ou non d'une grossesse comme variable dépendante, révèle une relation significative positive entre la grossesse et le tabagisme de l'homme avec un OR à 2,04 (IC95% 1,27-3,28 ; $p<0,01$), et entre la grossesse et la dose d'HMG utilisée avec un OR à 3,2 (IC95% 1,31-7,8 ; $p=0,01$).

Il existe une relation négative significative avec les antécédents de prise en charge hors CHU avec un OR à 0,54 (IC95% 0,35-0,81 ; $p<0,01$) et la congélation avec un OR à 0,64 (IC95% 0,41-0,98 ; $p=0,04$)

Aucune autre corrélation significative n'est retrouvée parmi les autres paramètres étudiés, à savoir l'âge, l'IMC, le tabagisme de la femme, le type d'infertilité, le bilan biologique et clinique de base, le phénotype, le rang de tentative, le type de gonadotrophines utilisé, la durée de la stimulation, le type de produit utilisé pour le déclenchement, ni l'échographie et le bilan biologique le jour du déclenchement.

Nous avons ensuite analysé en régression multivariée l'ensemble des facteurs significativement corrélés à la grossesse en analyse univariée, avec la grossesse comme variable dépendante. Cette analyse retrouve une relation significative positive entre

l'accouchement et la dose totale d'HMG avec un OR à 2,92 (IC95% 1,05-8,14 ; p=0,04) et une relation significative négative entre l'accouchement et les antécédents de prise en charge hors CHU avec un OR à 0,31 (IC95% 0,13-0,71 ; p<0,01).

4.3.3. Facteurs prédictifs d'abandon/arrêt du cycle

L'analyse par régression logistique univariée avec l'arrêt du cycle comme variable dépendante, retrouve comme facteurs prédictifs significatifs d'arrêt : l'IMC de la femme avec un OR à 2,08 (IC95% 1,26-3,45 ; p=0,004), l'irrégularité des cycles avec un OR à 1,42 (IC95% 1,06-1,89 ; p=0,02), le taux d'AMH sanguin avec un OR à 1,67 (IC95% 1,08-2,58 ; p=0,02), le taux d'œstradiol et de progestéronémie plasmatique le jour du déclenchement avec un OR à 2,56 (IC95% 1,48-4,41 ; p<0,01) et 2,13 (IC95% 1,18-3,85 ; p=0,01), et le type de déclenchement avec un OR à 2,81 (IC 95 % 1,17-6,75 ; p=0,02).

Les analyses révèlent une relation négative entre l'arrêt du cycle et les antécédents de prise en charge hors CHU avec un OR à 0,55 (IC95% 0,36-0,84 ; p<0,01).

Aucune autre corrélation significative n'est retrouvée parmi les autres paramètres étudiés : l'âge, l'IMC de l'homme, le tabagisme, la durée et le type d'infertilité, les antécédents de drilling ovarien, le bilan clinico-biologique de base hors AMH plasmatique et régularité des cycles, le rang de tentative, le type de gonadotrophines utilisé, la durée de la stimulation, le taux de LH sanguin ni l'échographie le jour du déclenchement.

Nous avons ensuite analysé en régression multivariée l'ensemble des facteurs significativement corrélés à l'arrêt du cycle en analyse univariée, avec l'arrêt du cycle comme variable dépendante. Cette analyse retrouve une relation significative positive entre l'arrêt du cycle et l'IMC de la femme avec un OR à 2,39 (IC95% 1,1-5,2 ; p=0,03), avec le taux d'œstradiol plasmatique au déclenchement avec un OR à 2,29 (IC95% 1,22-4,27 ; p<0,01). On note une relation significative négative entre l'arrêt du cycle et les antécédents de prise en charge hors CHU avec un OR à 0,44 (IC 0,23-0,83 ; p=0,01).

Tableau 6 : Régression logistique univariée en FIV

FIV	Accouchement avec naissance vivante				Grossesse clinique			Arrêt de cycle		
	n	OR	IC	p	OR	IC	p	OR	IC	p
caractéristiques de l'homme										
âge homme (années)	424	1,65	0,37-7,45	0,51	1,05	0,32-3,46	0,93	1,51	0,55-4,15	0,43
IMC homme (kg/m ²)	201	0,72	0,35-1,48	0,37	0,89	0,46-1,69	0,71	0,61	0,31-1,21	0,15
tabac homme	340	1,44	0,83-2,5	0,19	2,04	1,27-3,28	<0,01	1,47	0,93-2,3	0,09
cigarettes homme (nombre par jour)	136	1,06	0,43-2,59	0,89	1,17	0,53-2,57	0,69	1,47	0,73-2,93	0,28
caractéristiques du couple										
durée infertilité (mois)	404	0,80	0,47-1,37	0,42	1,02	0,66-1,59	0,92	1,29	1,84-1,98	0,25
type d'infertilité couple	424	0,94	0,56-1,57	0,80	0,98	0,64-1,49	0,92	1,07	0,70-1,65	0,75
ATCD prise en charge hors CHU	424	0,58	0,35-0,94	0,03	0,54	0,35-0,81	<0,01	0,55	0,36-0,84	<0,01
ATCD de citrate de clomifène	424	0,61	0,35-1,05	0,07	0,61	0,38-0,98	0,04	0,57	0,34-0,96	0,30
ATCD de FSH	424	0,6	0,34-0,92	0,02	0,61	0,4-0,93	0,02	0,60	0,39-0,93	0,02
caractéristiques de la femme										
âge femme (années)	424	1,43	0,83-2,47	0,20	1,06	0,69-1,65	0,78	0,86	0,56-1,32	0,49
IMC femme (kg/m ²)	424	0,85	0,46-1,56	0,59	1,21	0,70-2,10	0,49	2,08	1,26-3,45	0,00
tabac femme	424	1,13	0,62-2,08	0,68	0,81	0,5-1,33	0,41	1,02	0,63-1,66	0,94
cigarettes femme (nombre par jour)	85	0,72	0,13-3,97	0,70	2,04	0,39-10,78	0,39	0,86	0,19-3,78	0,84
type d'infertilité femme	424	0,89	0,54-1,47	0,64	1,03	0,68-1,57	0,88	1,19	0,79-1,80	0,41
ATCD drilling ovarien	424	4,88	0,64-37,1	0,12	2,09	0,69-6,36	0,19	1,18	0,48-2,93	0,72
cycles	424	0,92	0,65-1,3	0,63	1,08	0,8-1,46	0,60	1,42	1,06-1,89	0,02
utérus	424	1,35	0,61-3,01	0,45	1,12	0,6-2,1	0,72	1,07	0,59-1,96	0,82
trompes	421	0,93	0,54-1,6	0,80	1,44	0,93-2,25	0,09	1,39	0,88-2,18	0,15
hyperandrogénie clinique	231	0,44	0,17-1,18	0,10	0,74	0,29-1,89	0,53	1,11	0,44-2,81	0,83
CFA	409	0,98	0,6-1,62	0,94	1,12	0,72-1,75	0,61	1,34	0,87-2,06	0,18
LH (UI/L)	390	0,89	0,52-1,51	0,65	0,98	0,63-1,54	0,94	1,07	0,69-1,68	0,75
AMH (ng/mL)	399	1,06	0,62-1,8	0,83	1,11	0,71-1,73	0,65	1,67	1,08-2,58	0,02
testostéronémie (ng/mL)	290	2,79	0,63-12,32	0,17	1,10	0,44-2,78	0,83	1,83	0,78-4,34	0,17
phénotype	424	0,80	0,49-1,3	0,37	1,00	0,83-1,21	0,99	1,33	0,89-1,99	0,16
caractéristiques du cycle de stimulation										
rang de tentative	424	0,88	0,5-1,54	0,65	0,76	0,48-1,22	0,25	0,77	0,48-1,25	0,29
type de gonadotrophine	424	0,82	0,49-1,37	0,45	0,82	0,49-1,37	0,45	0,75	0,5-1,13	0,17
dose totale de HMG (UI)	130	6,50	1,43-29,43	0,01	3,20	1,31-7,8	0,01			
dose totale de FSH (UI)	237	1,47	0,7-2,92	0,27	1,53	0,85-2,7	0,15			
durée antagoniste	402	1,32	0,75-2,32	0,33	1,13	0,72-1,79	0,60	1,49	0,95-2,34	0,08
jour de l'HCG	367	0,98	0,48-2,01	0,96	1,09	0,61-1,96	0,76	1,18	0,62-2,22	0,61
type de déclenchement	367	1,82	0,52-6,34	0,35	2,11	0,75-5,88	0,15	2,81	1,17-6,75	0,02
LH au déclenchement (UI/L)	284	0,89	0,48-1,67	0,72	0,94	0,56-1,57	0,81	1,13	0,65-1,98	0,67
E2 au déclenchement (pg/mL)	289	1,14	0,6-2,15	0,69	1,06	0,64-1,77	0,82	2,56	1,48-4,41	<0,01
Progestérone au déclenchement (ng/mL)	286	1,09	0,54-2,23	0,81	1,45	0,8-2,62	0,22	2,13	1,18-3,85	0,01
endomètre au déclenchement (mm)	361	0,80	0,47-1,37	0,41	0,80	0,5-1,26	0,32	1,02	0,61-1,71	0,95
follicule>11mm	364	0,68	0,4-1,14	0,14	0,91	0,58-1,44	0,70	1,48	0,9-2,45	0,12
follicule>13/14	365	0,96	0,56-1,67	0,89	0,93	0,58-1,48	0,76	1,52	0,92-2,53	0,10
nombre d'ovocytes recueillis	367	1,15	0,67-1,99	0,61	1,15	0,72-1,83	0,55	1,10	0,66-1,83	0,72
nombre d'ovocytes obtenus	367	0,84	0,49-1,44	0,51	0,71	0,44-1,12	0,14	0,78	0,45-1,36	0,38
jour du transfert	279	0,81	0,47-1,41	0,46	0,68	0,42-1,12	0,13			
nombre d'embryons transférés	278	0,92	0,54-1,58	0,76	0,90	0,55-1,47	0,68			
congélation oui/non	367	0,69	0,42-1,14	0,15	0,64	0,41-0,98	0,04			
jour de congélation	194	1,30	0,55-3,08	0,55	0,84	0,38-1,85	0,66			
nombre d'embryons congelés	367	0,9	0,47-1,53	0,58	0,97	0,58-1,62	0,89			

Recherche de facteurs prédictifs d'accouchement avec naissance vivante, de grossesse clinique et d'arrêt de cycle en FIV, par régression logistique univariée.

AMH : hormone antimüllérienne, ATCD : antécédent, CFA : compte de follicules antraux, E2 : œstradiol, FSH : follicle stimulating hormone, HCG : hormone chorionique gonadotrope, HMG : human menopausal gonadotropin, IUI : insémination intra-utérine, IMC : indice de masse corporelle, LH : luteinizing hormone.

Les paramètres corrélés significativement ($p < 0,05$) sont représentés en gras.

Tableau 7 : Régression logistique multivariée en IS par gonadotrophines et en FIV

		IS				FIV			
		N	aOR	IC	p	N	aOR	IC	p
Accouchement avec naissance vivante	ATCD stimulation hors CHU					130	0,25	0,09-0,66	<0,01
	ATCD stimulation par FSH								
	réalisation IUI	734	0,40	0,25-0,63	<0,01				
	dose HMG (UI)					130	5,97	1,29-27,68	0,02
	utilisation antagoniste	734	1,10	0,69-1,73	0,70				
	follicule >11mm	734	1,88	1,19-2,97	<0,01				
	transfert frais								
	nombre d'embryons transférés								
Grossesse clinique	tabac homme					108	1,76	0,74-4,14	0,19
	type infertilité couple	521	0,46	0,52-1,35	0,83				
	ATCD stimulation hors CHU					108	0,31	0,13-0,71	<0,01
	hyperandrogénie clinique	521	0,45	0,23-0,87	0,02				
	réalisation IUI	521	0,58	0,36-0,95	0,03				
	dose HMG (UI)					108	2,92	1,05-8,14	0,04
	utilisation antagoniste	521	0,71	0,41-1,25	0,23				
	transfert frais								
	congélation					108	0,67	0,28-1,63	0,38
	nombre d'embryons transférés								
Arrêt de cycle	IMC femme (kg/m ²)	697	1,69	1,05-2,70	0,03	274	2,39	1,1-5,2	0,03
	tabac homme	697	1,64	1,08-2,48	0,02				
	type d'infertilité femme	697	0,73	0,46-1,16	0,18				
	ATCD stimulation hors CHU	687	1,40	0,89-2,17	0,14	274	0,44	0,23-0,83	0,01
	cycles	697	1,51	0,98-2,36	0,06	274	1,29	0,76-2,19	0,34
	CFA	697	0,89	0,56-1,42	0,63				
	LH (UI/L)	697	1,43	0,92-2,21	0,11				
	AMH (ng/mL)					274	0,91	0,42-1,96	0,80
	phénotype	697	0,97	0,45-2,05	0,93				
	jour de début de stimulation	697	0,78	0,43-1,4	0,40				
	utilisation antagoniste	697	0,29	0,14-0,63	<0,01				
	type de déclenchement					274	1,46	0,52-4,14	0,47
	E2 au déclenchement (pg/mL)					274	2,29	1,22-4,27	<0,01
	Progestérone au déclenchement (ng/mL)					274	1,88	0,97-3,66	0,06

Recherche de facteurs prédictifs d'accouchement avec naissance vivante, de grossesse clinique et d'arrêt de cycle en IS et FIV, par régression logistique multivariée

IMC : indice de masse corporelle, ATCD : antécédent, HMG : human menopausal gonadotropin, FSH : follicle stimulating hormone, CFA : compte de follicules antraux, LH : luteinizing hormone, E2 : œstradiol, AMH : hormone antimüllérienne, IUI : insémination intra-utérine

Les paramètres corrélés significativement ($p < 0,05$) sont représentés en gras.

4.4. Recherche de facteurs prédictifs de succès ou d'abandon en TEC

4.4.1. Facteurs prédictifs d'un accouchement avec naissance vivante

L'analyse par régression logistique univariée avec l'existence d'un accouchement avec naissance vivante comme variable dépendante, ne retrouve aucun facteur prédictif significatif parmi les paramètres étudiés.

Nous n'avons donc pas réalisé d'analyse multivariée.

4.4.2. Facteurs prédictifs de grossesse

L'analyse par régression logistique univariée avec la grossesse comme variable dépendante, révèle une relation négative entre la grossesse et la lyse embryonnaire avec un OR à 0,38 (IC95% 0,16-0,91 ; $p=0,03$).

Aucune analyse multivariée n'a été réalisée puisqu'un seul facteur prédictif a été analysé comme significatif.

4.4.3. Facteurs prédictifs d'abandon/arrêt du cycle

L'analyse par régression logistique univariée avec l'arrêt du cycle comme variable dépendante, retrouve comme facteurs prédictifs significatifs : l'existence d'une lyse embryonnaire avec un OR à 3,65 (IC95% 1,72-7,73 ; $p<0,01$) et le nombre d'embryons lysés avec un OR à 11,2 (IC95% 4,1-30,68 ; $p<0,01$).

Aucune autre corrélation significative n'est retrouvée parmi les autres paramètres étudiés.

Aucun analyse en régression multivariée n'a été réalisée puisque seul deux facteurs prédictifs sont significatifs en analyse univariée : le nombre d'embryons lysés et l'existence ou non d'une lyse.

Tableau 8 : Régression logistique univariée en TEC

	Accouchement avec naissance vivante				Grossesse clinique			Arrêt de cycle		
	n	OR	IC	p	OR	IC	p	OR	IC	p
caractéristiques de l'homme										
âge homme (années)	229	1,34	0,15-12,04	0,79	1,64	0,29-9,31	0,57	NC		
IMC homme (kg/m ²)	100	0,74	0,19-2,98	0,67	0,76	0,26-2,19	0,61	1,35	0,41-4,43	0,61
tabac homme	183	0,55	0,21-1,41	0,21	0,89	0,44-1,80	0,75	0,43	0,16-1,15	0,43
cigarettes homme (nombre par jour)	68	0,50	0,09-2,89	0,43	0,87	0,26-2,86	0,81	0,24	0,03-2,30	0,21
caractéristiques du couple										
durée infertilité (mois)	225	1,00	0,42-2,36	1,00	0,62	0,31-1,25	0,18	0,44	1,16-1,22	0,11
type d'infertilité couple	229	NC			NC			NC		
ATCD prise en charge hors CHU	229	0,66	0,29-1,53	0,34	1,05	0,56-1,97	0,88	1,02	0,44-2,38	0,96
ATCD de citrate de clomifène	229	0,50	0,16-1,51	0,21	1,14	0,55-2,36	0,72	1,33	0,52-3,39	0,55
ATCD de FSH	229	1,24	0,53-2,9	0,61	0,98	0,5-1,94	0,96	0,64	0,23-1,79	0,39
caractéristiques de la femme										
âge femme (années)	229	1,09	0,49-2,43	0,83	0,82	0,42-1,57	0,54	0,41	0,15-1,13	0,08
IMC femme (kg/m ²)	229	1,05	0,29-3,82	0,93	1,24	0,46-3,37	0,67	1,26	0,34-4,63	0,72
tabac femme	229	0,99	0,38-2,62	0,99	1,02	0,48-2,19	0,95	0,70	0,23-2,15	0,52
cigarettes femme (nombre par jour)	42	NC			NC			NC		
type d'infertilité femme	229	1,21	0,55-2,64	0,62	1,04	0,73-1,48	0,82	1,16	0,73-1,86	0,53
ATCD drilling ovarien	229	NC			1,08	0,21-5,58	0,92	1,12	0,13-9,58	0,92
cycles	229	0,63	0,32-1,25	0,19	0,98	0,62-1,57	0,94	1,14	0,62-2,08	0,68
utérus	229	0,65	0,18-2,3	0,50	0,89	0,36-2,21	0,81	0,48	0,11-2,16	0,34
trompes	223	2,04	0,83-5,02	0,12	1,48	0,76-2,89	0,24	0,90	0,39-2,1	0,81
hyperandrogénie clinique	113	<0,01	NC	1,00	0,81	0,16-4,24	0,81	2,00	0,37-10,89	0,42
CFA	220	0,62	0,25-1,53	0,29	1,39	0,73-2,67	0,31	1,56	0,69-3,70	0,27
LH (UI/L)	204	0,91	0,39-2,13	0,82	0,99	0,48-2,04	0,98	0,74	0,28-2	0,56
AMH (ng/mL)	215	0,65	0,26-1,62	0,35	1,03	0,52-2,01	0,94	1,70	0,73-3,94	0,22
testostéronémie (ng/mL)	138	1,35	0,15-12,55	0,79	0,65	0,07-5,9	0,70	NC		
phénotype	229	0,61	0,27-1,41	0,25	1,06	0,57-1,97	0,86	1,60	0,70-3,65	0,26
caractéristiques du cycle de stimulation										
rang de tentative	229	1,24	0,53-2,9	0,61	1,41	0,72-2,76	0,31	2,30	0,99-5,37	0,05
endomètre (mm)	221	0,52	0,2-1,34	0,18	0,93	0,47-1,83	0,83	1,10	0,43-2,62	0,89
jour du transfert	224	1,74	0,57-5,31	0,33	1,93	0,80-4,65	0,14			
nombre d'embryons transférés	229	1,58	0,75-3,33	0,23	1,38	0,76-2,5	0,28			
lyse oui/non	225	0,43	0,14-1,31	0,14	0,38	0,16-0,91	0,03	11,20	4,10-30,68	<0,01
nombre d'embryons lysés	225	0,44	0,15-1,27	0,13	0,61	0,30-1,24	0,17	3,65	1,72-7,73	<0,01

Recherche de facteurs prédictifs d'accouchement avec naissance vivante, de grossesse clinique et d'arrêt de cycle en TEC, par régression logistique univariée.

IMC : indice de masse corporelle, ATCD : antécédent, FSH : follicle stimulating hormone, CFA : compte de follicules antraux, LH : luteinizing hormone, AMH : hormone antimüllérienne.

Les paramètres corrélés significativement ($p < 0,05$) sont représentés en gras.

Discussion

1. Résultats de notre étude : pratiques au CHU de Nantes et validité extrinsèque

1.1. Les phénotypes

Selon les items associés (OA, HA, OMPK), il existe quatre phénotypes du SOPK. (3) Dans notre étude, nous avons distingué deux phénotypes de femme: le SOPK et les OPK-like, sans évaluer les sous phénotypes du SOPK. En effet, concernant l'item hyperandrogénie, nous n'avons obtenu les données que pour 60% des cycles. Nous avons donc préféré ne pas analyser chacun des quatre sous phénotypes du SOPK pour éviter des biais par manque de données.

1.2. Les mesures adjuvantes

Dans notre étude nous n'avons pas pu évaluer ces mesures du fait de l'absence de données aisément extractibles du logiciel Médifirst.

1.2.1. Les mesures hygiéno-diététiques

Après analyse de la littérature nous pouvons conclure que pour les patientes en surpoids ou obèses, il est impératif de perdre du poids avant tout traitement. Cette mesure a un effet positif sur le profil endocrinien, l'ovulation et les chances de grossesse. Ces modifications de style de vie au long cours permettent également de prévenir les complications à long terme notamment cardio-vasculaires. Cependant, les études sur la perte de poids manquent de puissance (faibles effectifs et absence de groupe contrôle). Une perte de poids isolée a des effets bénéfiques limités (18,60). En conséquence, une prise en charge par mesures hygiéno-diététiques et activité physique seules doit être limitée dans le temps et dépendre de l'âge de la patiente.

1.2.2. La metformine

Après analyse de la littérature nous pouvons conclure que la seule indication ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'existence d'un diabète de type 2. Il est possible d'utiliser la metformine hors AMM chez les femmes avec SOPK, devant l'existence de facteurs métaboliques en cas d'inefficacité des mesures hygiéno-diététiques, au moins 3 mois seul, ou avant d'être associé à un inducteur de l'ovulation. Cependant l'efficacité est actuellement discutée, faute de puissante étude prospective randomisée. (21,22,61,62)

1.3. La prise en charge thérapeutique de l'infertilité des femmes OPK-L et SOPK : les "recommandations" et nos pratiques

L'objectif des traitements d'IO est d'optimiser les chances de grossesse par cycle en diminuant les risques de grossesse multiple et en limitant le nombre de cycles induits. Il faut un traitement adapté avec un monitoring du cycle induit, après réalisation d'un bilan exhaustif du couple avec notamment un bilan des paramètres spermatiques et une évaluation tubaire par hystérosalpingographie.

La première ligne de prise en charge pharmacologique des femmes infertiles avec un SOPK est l'induction d'ovulation. Le premier traitement actuellement recommandé est le citrate de clomifène (CC). En cas d'échec, l'induction d'ovulation se fera par le biais de gonadotrophines. Un drilling ovarien peut être proposé en seconde intention, en cas de résistance au CC dans certains cas. Si aucune grossesse n'est obtenue, il est classiquement recommandé de réaliser une fécondation *in vitro* (FIV). Les insulinosensibilisateurs et les inhibiteurs de l'aromatase ont parfois été proposés comme alternative au CC en première intention. Cependant, les résultats contradictoires et les doutes sur la sécurité des inhibiteurs de l'aromatase remettent en question ces traitements alternatifs qui ne sont donc pas recommandés en option de première intention.

1.3.1. Les IS par CC

Après élimination des critères d'exclusion, 56 cycles d'IS par CC ont été prescrits et extraits pour notre analyse. Le taux d'accouchement est inférieur à 2% et le taux de grossesse est de 3,6% par cycle ; ce qui est très bas et très inférieur aux taux retrouvés dans la littérature. On note 42,9% d'échec de cycle.

Dans la littérature, un traitement par CC permet d'obtenir 60 à 80 % d'ovulation (OR 7,47 avec IC 3,24-17,23) avec 40 % de grossesses après 6 cycles (OR 5,77 IC 1,55-21,48). (22,25,26)

1.3.2. Les IS par inhibiteurs de l'aromatase

En théorie le létrozole permettrait une stimulation mono folliculaire. En pratique, il n'a pas l'AMM et son absence de tératogénicité n'a pas totalement été prouvée. Ainsi, aucun traitement par inhibiteurs de l'aromatase n'a été réalisé au CHU de Nantes.

1.3.3. Les IS par gonadotrophines

Différents protocoles sont décrits dans la littérature. Le protocole le plus approprié semble être le protocole step up chronic low dose. Au CHU de Nantes, il s'agit du protocole utilisé.

Dans notre étude, 81% des cycles n'ont abouti à aucune grossesse (pas de grossesse, arrêt de cycle ou grossesse biochimique) 13,8% des cycles ont abouti à un enfant né vivant et 5,3% à une grossesse clinique. Parmi les grossesses cliniques, 1,5% sont actuellement en cours, 2,8% sont des GEU, FCS ou IMG et 0,9% des cycles ont été perdus de vue.

Dans la littérature, le taux de naissance vivante unique après un an de traitement est de 60% et après deux ans de 78%. (63,60)Le taux de naissance vivante est de 13 à 26 % par cycle selon les études d'après les analyses de la Cochrane en 2015. Le taux de grossesse clinique est de 20 à 30% par cycle et le taux de FCS 57 %. Les résultats de notre étude concernant le taux de grossesse clinique et d'accouchement sont comparables aux taux retrouvés dans la littérature. Les études comparant les gonadotrophines versus le CC rapportent une supériorité significative pour les gonadotrophines en termes de taux de grossesses et de naissances vivantes.

D'après les données de l'ABM pour 2013 au niveau national (78), en IIU, quel que soit l'origine des gamètes, on note 10,5% d'accouchement gémellaire et 0,4% d'accouchement triple et plus. Ce taux concerne toutes les femmes, et pas seulement les SOPK. Nous ne connaissons pas le taux pour les IS sans IIU puisqu'elles ne font pas partie des techniques d'AMP. Dans notre étude, nous observons 3,8% d'accouchement gémellaire et aucune grossesse de rang multiple supérieur à 2 pour les IS et IIU confondus chez les femmes avec SOPK ou OPK-L.

Dans notre population, on note 19,1% d'arrêt de cycle avant déclenchement : 37,4% pour réponse excessive, 13,2% pour réponse insuffisante, 15,4% pour réponse inadaptée, 15,9% pour problème administratif, problème de traitement, ou pour maladie intercurrente, 1,1% pour ovulation prématurée, 6% pour kyste, 6% pour progestérone inadéquat et 4,9% pour chute d'estradiol.

1.3.4. Les FIV avec transfert d'embryon frais

73,8% des cycles n'ont abouti à aucune grossesse (arrêt de cycle, absence d'embryon à transférer, grossesse biochimique ou absence de grossesse). 18,9% des cycles ont abouti à un enfant né vivant. 7,3 % des cycles ont abouti à une grossesse clinique dont 1,7% sont actuellement en cours, 5,7% sont des GEU, FCS ou IMG. On ne note aucun perdu de vue.

D'après les données de l'ABM de 2013 en FIV hors ICSI (78), on note 19,2% d'accouchement par cycle (enfant né vivant, MFIU, IMG>22SA ou statut inconnu). Nos résultats sont donc comparables à la moyenne nationale. Cependant il faut noter que les données de l'ABM concernent l'ensemble des couples en AMP et pas seulement les femmes avec SOPK ou OPK-like. Concernant les FIV (ICSI compris) (78), quelle que soit l'origine des gamètes, il y a 83,8% d'accouchement unique, 16% d'accouchement gémellaire et 0,2% d'accouchement triple ou plus. Au CHU, il y a 8,8% d'accouchement gémellaire.

Selon l'ABM (78), on note 20,9% de FCS, GEU et IMG versus 7,3% dans notre étude.

L'analyse des 424 cycles de FIV retrouve 13,44% d'arrêt de cycle avant déclenchement pour causes multiples : 5,2% pour réponse excessive, 45,6% pour réponse insuffisante, 15,8% pour réponse inadaptée, 7% pour problème administratif, problème de traitement, maladie intercurrente ou cause inconnue, 1,8% pour ovulation prématurée, 8,8% pour kyste, 1,8% pour taux de progestérone inadéquat et 14% pour chute d'estradiol.

34,4% des cycles n'ont pas abouti à un transfert d'embryon : par absence d'embryon obtenu ou par non indication à un transfert frais pour cause endométriale, HSO ou progestéronémie élevée.

1.3.5. Les transferts d'embryons congelés (TEC)

Lorsqu'il existe des embryons surnuméraires il est possible de vitrifier les embryons afin de les réutiliser pour une tentative ultérieure. Cette vitrification est également possible lorsqu'un transfert frais n'est pas recommandé en cas d'HSO, de progestéronémie élevée, ou d'anomalie endométriale.

Dans notre population, 77,7% des cycles n'ont abouti à aucune grossesse (arrêt de cycle, grossesse biochimique ou absence de grossesse). On note 12% d'arrêt de cycle (arrêt avant introduction du Progestan® ou arrêt le jour du transfert par absence d'embryon à transférer suite à une lyse embryonnaire). 13,1% des cycles ont abouti à un enfant né vivant, 1,31% à une grossesse biochimique et 9,2% à une grossesse clinique. Parmi ces dernières, 8,3% sont des GEU, FCS ou IMG, et 0,9% sont actuellement en cours.

D'après les données nationales de l'ABM de 2013 (78) concernant les TEC, on note 15,8% d'accouchement par transfert (accouchement au-delà de 22SA, toutes les issues confondues). Quelle que soit l'origine des gamètes, il y a 90,4% d'accouchement unique, 9,5% d'accouchement gémellaire et 0,1% d'accouchement triple ou plus. Il y a 27,1% de FCS, GEU ou IMG.

Dans notre population, on trouve 0,9% d'accouchement gémellaire et aucune grossesse multiple de rang supérieur à 2.

Au niveau national, (78) dans la majorité des cas (56,8%), un seul embryon est transféré. Au CHU, on transfère en moyenne 1,06+/-0,53 embryons. Ces chiffres semblent être concordants avec les données de l'ABM (78), en TEC intraconjugal, on transfère en moyenne 1,4 embryon.

11,4% des cycles sont arrêtés pour problème administratif, de traitement, maladie intercurrente ou endomètre inadéquat et 12,2% pour lyse embryonnaire avec absence d'embryon à transférer.

1.4. Facteurs prédictifs de naissance vivante, de grossesse et d'arrêt de cycles : nos pratiques au CHU et validité extrinsèque

1.4.1. IS par CC

Devant notre faible effectif de cycle de CC, nous n'avons pas réalisé de régression univariée pour rechercher des facteurs prédictifs de grossesse et naissance vivante ou d'arrêt de cycle.

Dans la littérature, chez les femmes dont le traitement par CC a permis une ovulation sans grossesse ni de naissance vivante, les facteurs retrouvés sont: l'âge, l'existence d'un autre facteur d'infertilité, les effets indésirables du CC, l'IMC et la durée d'infertilité (63,64). Concernant les facteurs prédictifs de résistance au CC, les femmes avec un taux d'AMH plus élevé semblent être plus résistantes au CC ou nécessitent une dose de CC plus élevée, liée à une moindre sensibilité folliculaire à la FSH. Celles avec un IMC élevé, un taux de LH plasmatique augmenté, une hyperandrogénie et/ou une hyperinsulinémie sont plus à risque de présenter une résistance au CC. (65,66)

On remarque dans notre population que les femmes ont une moyenne d'âge de 27,5+/- 4,2 ans, ont déjà eu des antécédents de prise en charge par IS hors CHU pour 8,9% d'entre elles. Ces femmes sont en surpoids avec un IMC moyen de 26,6+/-7,1 kg/m². Elles présentent un phénotype plutôt sévère avec un taux d'AMH moyen de 12,9+/-7,6 ng/mL, un CFA moyen de 44+/-17,7 et un taux de LH plasmatique élevé moyen de 9,4+/-4,8 mUI/L et une infertilité longue avec une moyenne de 40,7+/-11,2 mois. Or l'indication idéale des IS avec CC est l'infertilité chez des femmes jeunes sans antécédents, avec un phénotype modéré voire fruste.

En conclusion, au CHU de Nantes, la population venant en consultation en PMA ne présente pas les critères d'indications idéales d'IS en CC ce qui peut expliquer les résultats médiocres obtenus pour ce type de traitement et le faible nombre de cycles réalisés.

1.4.2.IS par gonadotrophines

Le type de gonadotrophine n'est pas corrélé aux taux de naissances vivantes ou de grossesses. Cette notion est retrouvée dans la littérature. (67) En effet, il n'existe pas de différence significative en terme de taux de grossesse entre les différents types de gonadotrophines : absence de différence entre HMG versus FSH (OR 1,02 avec IC à 95% 0,59-1,75), ni entre FSH recombinante versus FSH urinaire (OR 1,36 avec IC à 95% 0,95-1,94).

Le facteur prédictif d'un accouchement retrouvé dans notre étude est le nombre de follicules entre 11 et 13 mm lors du déclenchement. La réalisation d'une IUI et l'utilisation d'antagoniste présentent une relation négative avec l'existence d'une naissance vivante. Nos analyses révèlent une relation significative négative entre le taux de grossesse et l'hyperandrogénie avec un OR à 0,45 et la réalisation d'une IUI avec un OR à 0,58. Ainsi, un phénotype plus sévère, la réalisation d'une IUI ou l'utilisation d'antagoniste pourraient diminuer les chances de grossesses. Il est difficile d'expliquer l'impact négatif de l'IUI : conséquences négatives liée au geste, à l'origine du sperme ou à un impact biologique ? De plus, un certain nombre d'IUI de notre étude sont des IUI avec sperme de donneur mais nous n'avons pas pu analyser les IUI avec sperme de donneur versus sperme de conjoint.

A noter qu'une méta analyse sur 18 études prospectives randomisées conclut que l'impact seul de la stimulation ovarienne semble plus flagrant que celui de l'insémination intra utérine seule.

Dans la littérature, les facteurs prédictifs de grossesse sont l'âge jeune, une durée d'infertilité inférieure à deux ans, et une testostéronémie basse.(68,69) Dans notre étude nous ne trouvons aucune relation significative entre l'accouchement ou la grossesse et l'âge ou la durée d'infertilité. Cependant dans notre population la durée d'infertilité est toujours longue avec une moyenne de 53,5 +/-23,9 mois et on note une homogénéité relative de l'âge dans notre population. L'absence de corrélation avec l'âge peut également être expliquée par un vieillissement ovarien chez les femmes avec OPK différent de celui de la population générale.

Par ailleurs dans la littérature, les facteurs prédictifs du seuil de FSH sont l'IMC, la résistance au CC, l'insulinorésistance et le taux de FSH plasmatique.(26,68) Les facteurs prédictifs de la réponse multi folliculaire sont l'androstènedione et le nombre de follicules.(69) La dose de départ doit être ajustée à ces différents facteurs, au poids et à la réponse ovarienne aux cycles précédents.

Nos analyses révèlent une relation significative positive entre l'arrêt du cycle et l'IMC de la femme avec un OR à 1,69 et le tabagisme de l'homme avec un OR à 1,64. Un surpoids chez la femme pourrait présenter un surrisque d'arrêt du cycle par probable mauvaises réponses aux gonadotrophines ; ce qui semble cohérent avec des études antérieures. D'après la littérature, quels que soient les traitements, les mauvaises répondeuses sont les femmes avec des caractéristiques plus sévères de SOPK tels que l'hyperandrogénie, l'oligospanioménorrhée, l'obésité, un CFA excessif ou une AMH élevée. Dans notre étude, l'absence de relation significative avec la sévérité du phénotype clinico-biologique peut s'expliquer par le manque d'exhaustivité des données sur l'hyperandrogénie notamment.

On note également une relation significative négative entre l'arrêt et l'utilisation d'antagoniste avec un OR à 0,29. Cette dernière relation est confirmée par les résultats des études sur l'utilisation d'antagoniste : cela entraîne une diminution de la lutéinisation prématurée et une augmentation de l'induction de cycles mono folliculaires. La conséquence d'un recrutement multi folliculaire est un taux supraphysiologique d'œstradiol plasmatique avec un pic prématuré de LH responsable d'une ovulation prématurée, d'une lutéinisation prématurée et d'une atrésie folliculaire. D'après les études comparant les stimulations avec utilisation d'antagoniste de la GnRH versus les stimulations sans antagoniste (70,71), il semble plutôt intéressant d'utiliser ces analogues dans le cas de stimulation pauci folliculaire.

1.4.3. FIV

Nos analyses révèlent une relation significative positive entre l'accouchement ou la grossesse et la dose totale d'HMG et une relation significative négative entre l'accouchement ou la grossesse et les antécédents de prise en charge hors CHU. On note également une relation significative positive entre l'arrêt du cycle et l'IMC de la femme, et le taux d'œstradiol plasmatique au déclenchement. Il existe une relation significative négative entre l'arrêt du cycle et les antécédents de prise en charge hors CHU.

Il existe différents protocoles de stimulation en vue de réaliser une FIV. Les études de la littérature ne semblent pas montrer de supériorité d'un type de protocole par rapport à un autre. Mais ils présentent chacun des avantages pour des patientes particulières.

Les protocoles antagonistes sont utilisés pour les femmes normo répondeuses et celles avec SOPK puisqu'ils permettent de diminuer les risques d'HSO. (72,73) Pour notre population, le protocole à utiliser en première intention est le protocole antagoniste. Tous les cycles de FIV étudiés ont été réalisés avec ce protocole.

Les gonadotrophines induisent une augmentation supra physiologique et prématurée des taux d'E2 plasmatique ce qui accroît le nombre de récepteurs à la progestérone et leur sensibilité entraînant une avance de maturation endométriale. Ce potentiel effet délétère sur l'endomètre a été observé quel que soit le protocole et les gonadotrophines utilisés. Les taux supra physiologiques d'E2 et de Pg pourraient également être responsables d'effets délétères sur la qualité ovocytaire.(74) De plus, une administration de gonadotrophines à doses trop élevées est à risque d'HSO et d'obtention d'un plus grand nombre d'ovocytes mais de moindre qualité.

Concernant le risque d'HSO, il est identique quel que soit le type de gonadotrophines utilisé. Une analyse des HSO n'a pas été possible dans notre étude car ces données ne sont pas notées sur un dossier non informatisé jusqu'à présent.

Plusieurs études ont montré que les doses nécessaires sont inférieures lors de l'utilisation de rFSH. Par ailleurs, les études tendent vers l'équivalence des deux rFSH (alpha et bêta) en termes de taux de naissances vivantes.

Certains auteurs (75) rapportent une augmentation significative du nombre d'embryons de bonne qualité avec l'utilisation de l'HMG ; qui serait liée à la présence de LH permettant une meilleure maturation et qualité ovocytaires. Mais ces études sont réalisées par des auteurs rattachés au laboratoire de ces mêmes traitements rendant les conclusions controversées. Une méta-analyse de Van Wely (76) ne retrouve aucune différence significative en terme d'HSO, de FCS, de grossesse multiple, de grossesse évolutive ni de naissance vivante. (77) Concernant la qualité ovocytaire, les données fondamentales sont en faveur d'une altération de la qualité ovocytaire et embryonnaire en FIV-ICSI chez les femmes SOPK. Cependant, les données clinico-biologiques ne semblent pas rapporter de différences entre les femmes SOPK et les témoins. Malheureusement les études sont difficilement comparables du fait d'une grande hétérogénéité. Certains sous-groupes ont probablement des facteurs péjoratifs de qualité ovocytaire tels que l'obésité ou l'insulinorésistance.

1.4.4. TEC

Le seul facteur significatif prédictif d'une absence de grossesse ou d'un arrêt du cycle est l'existence d'une lyse embryonnaire.

2. Forces de notre étude

Notre étude porte sur une grande population et comporte de nombreux cycles pour chaque traitement ; ces effectifs rendent notre étude puissante.

De plus, pour la majorité des caractéristiques, nous avons pu obtenir la plupart des données. Celles-ci et l'ensemble des dossiers ont été soigneusement vérifiés après l'extraction des données du logiciel Médifirst.

3. Faiblesses de notre étude

Concernant certaines caractéristiques, l'extraction des données est très incomplète. Cela s'explique par :

- l'absence de recherche de certaines caractéristiques
- une base de données incomplète

La première raison pointe du doigt l'absence de recherche d'un syndrome métabolique avec réalisation d'un bilan glucido-lipidique ainsi que l'absence d'examen clinique à la recherche d'une hyperandrogénie (absence du score d'hirsutisme) pour un certain nombre de patientes malgré les recommandations de l'ESHRE. L'absence de bilan métabolique réalisé est lié en partie à l'organisation du service avec réalisation des bilans sanguins l'après-midi en même temps que les échographies et donc pas non à jeun, et sans réalisation d'un examen clinique avec évaluation de l'hyperandrogénie clinique

La seconde raison souligne le fait que les dossiers sur le logiciel Médifirst ne sont malheureusement pas toujours remplis correctement. On note tout de même une amélioration franche depuis 2012

D'autre part, des erreurs d'extractions sont survenues, probablement liées à un problème technique de logiciel. Il a donc été nécessaire de reprendre l'ensemble des dossiers pour vérifier les données extraites.

4. Propositions d'amélioration de la prise en charge globale de la femme avec SOPK

Afin d'améliorer la prise en charge en infertilité au CHU de Nantes des couples dont la femme présente un SOPK, il est nécessaire de compléter les dossiers sur le logiciel Médifirst de façon exhaustive afin de pouvoir réaliser des études complémentaires incluant les phénotypes.

Il ne faut pas utiliser le CC chez des patientes qui ne sont pas en première ligne stricte et qui présentent un phénotype sévère de SOPK.

Un passage plus rapide en FIV doit être discuté et proposé chez les patientes avec une longue durée d'infertilité.

Il est également important de discuter d'un examen clinique à la recherche d'une hyperandrogénie ainsi que de la réalisation de bilan glucidique et métabolique systématique dans le cadre d'une prise en charge plus globale de ces patientes avec SOPK.

Enfin, il semble utile de rechercher un algorithme de prise en charge initiale avec recherche d'équilibre entre le niveau de réponse ovarienne et le risque d'HSO.

Conclusion

Ce travail montre que le service de médecine de la reproduction du CHU de Nantes a une prise en charge des femmes ayant un SOPK en accord avec les recommandations internationales et a des résultats comparables à la moyenne nationale d'après l'ABM.

Il est important de rechercher la sévérité du SOPK pour une meilleure prise en charge des femmes, en accord avec les recommandations internationales. Pour cela, il serait intéressant de réaliser un examen clinique et un bilan glucidique et métabolique afin d'approfondir les facteurs prédictifs d'accouchement, de grossesse et d'échec.

Ce mémoire nous a apporté la richesse d'un travail collaboratif entre étudiante sage-femme et interne en gynécologie médicale. Cela nous a permis d'étudier une population plus large pour une meilleure puissance. Notre étude permettra de mieux diagnostiquer cette pathologie non rare de la femme en âge de procréer pour réorienter vers un spécialiste (endocrinologue, gynéco-obstétricien) et ainsi, permettre une prise en charge plus rapide en cas d'infertilité.

Lors de leur grossesse, il est essentiel de surveiller étroitement ces femmes car elles ont des facteurs de risque de complications gestationnelles tels que l'hypertension gravidique, le diabète gestationnel et la pré-éclampsie. La sage-femme peut être amenée à collaborer avec les professionnels de santé (gynécologue-obstétricien, endocrinologue) afin d'avoir une prise en charge pluridisciplinaire de qualité. Ainsi, il est essentiel de connaître cette pathologie.

Bibliographie

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007 Aug 25;370(9588):685–97.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19–25.
3. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss A-C, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3922–7.
4. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5957–62.
5. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4456–61.
6. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Nov;26(11):3123–9.
7. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 Sep;20(5):804.
8. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3332–40.
9. Catteau-Jonard S, Dewailly didier. L'hormone anti-mullérienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod Gynécologie Endocrinol*. 2014;16(1):21–8.
10. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Feb;296(2):E238–243.
11. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Mullerian-inhibiting

substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):970–2.

12. Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Mar;50(1):205–25.

13. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012 Dec;33(6):981–1030.

14. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Apr;190(4):1091–7.

15. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28–38.e25.

16. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Kandaraki EA, Katsikis I. The guidelines issued by the European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine regarding the induction of ovulation with metformin in patients with the polycystic ovary syndrome potentially require reconsideration. *Horm Athens Greece*. 2013 Jun;12(2):192–200.

17. Moran LJ, Brinkworth GD, Norman RJ. Dietary therapy in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan;26(1):85–92.

18. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Hum Reprod Update*. 2013 Oct;19(5):432.

19. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011 Apr;17(2):171–83.

20. Kuchenbecker WKH, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JHT, Zwerver J, Slart RHJ, et al. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Sep;26(9):2505–12.

21. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Feb;19(1):2–11.

22. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):551–66.

23. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf*

Engl. 2008 Mar;23(3):462–77.

24. Farhi J, Orvieto R, Homburg R. Administration of clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome, without inducing withdrawal bleeding, achieves comparable treatment characteristics and outcome. *Fertil Steril*. 2010 Apr;93(6):2077–9.
25. Beck JL, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD002249.
26. Imani B, Eijkemans MJC, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BCJM. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril*. 2002 Jan;77(1):83–90.
27. Imani B, Eijkemans MJC, te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Fertil Steril*. 2002 Jan;77(1):91–7.
28. Kamath MS, Aleyamma TK, Chandy A, George K. Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2857–9.
29. Malloch L, Rhoton-Vlasak A. An assessment of current clinical attitudes toward letrozole use in reproductive endocrinology practices. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1740–4.
30. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4565–92.
31. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin Reprod Med*. 2004 Feb;22(1):61–78.
32. Franik S, Kremer JAM, Nelen WLDM, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD010287.
33. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):119–29.
34. Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005 Jun;20(6):1511–5.
35. Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing *in vitro* fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3858–9.
36. Van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized

comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3597–602.

37. Christin-Maitre S, Hugues JN, Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2003 Aug;18(8):1626–31.

38. Leader A, Monofollicular Ovulation Induction Study Group. Improved monofollicular ovulation in anovulatory or oligo-ovulatory women after a low-dose step-up protocol with weekly increments of 25 international units of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2006 Jun;85(6):1766–73.

39. Hugues JN, Cédric-Durnerin I, Howles CM, FSH OI Study Group, Amram M, Angelini A, et al. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2006 Nov;21(11):2817–22.

40. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martínez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001 Oct;16(10):2124–9.

41. Nahuis MJ, Oude Lohuis E, Kose N, Bayram N, Hompes P, Oosterhuis GJE, et al. Long-term follow-up of laparoscopic electrocautery of the ovaries versus ovulation induction with recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: an economic evaluation. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2012 Dec;27(12):3577–82.

42. Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, Faivre E, Deffieux X, Gervaise A. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reprod Biomed Online.* 2011 Jun;22(6):556–68.

43. Pouly J-L, Krief M, Rabischong B, Brugnon F, Gremeau A-S, Dejou L, et al. [Ovarian drilling by fertiloscopy: feasibility, results and predictive values]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2013 Apr;41(4):235–41.

44. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD001122.

45. Abu Hashim H. Predictors of success of laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome: an evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jan;291(1):11–8.

46. Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005356.

47. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):79–88.
48. Van Rumste MME, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JLH, Mol BWJ. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008 Dec;14(6):563–70.
49. Da Silva ALB, Arbo E, Fanchin R. Early versus late HCG administration to trigger ovulation in mild stimulated IUI cycles: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Oct;164(2):156–60.
50. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2508–13.
51. West CR, Carlson NE, Lee JS, McNeilly AS, Sharma TP, Ye W, et al. Acidic mix of FSH isoforms are better facilitators of ovarian follicular maturation and E2 production than the less acidic. *Endocrinology*. 2002 Jan;143(1):107–16.
52. Selman H, Pacchiarotti A, El-Danasouri I. Ovarian stimulation protocols based on follicle-stimulating hormone glycosylation pattern: impact on oocyte quality and clinical outcome. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1782–6.
53. Kwan I, Bhattacharya S, Kang A, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD005289.
54. Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD003719.
55. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al. GnRH agonist (buserelin) or HCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005 May;20(5):1213–20.
56. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD008046.
57. Humaidan P, Thomsen LH, Alsbjerg B. GnRHa trigger and modified luteal support with one bolus of HCG should be used with caution in extreme responder patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2013 Sep;28(9):2593–4.
58. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD009154.
59. Decanter C, Robin G, Thomas P, Leroy M, Lefebvre C, Soudan B, et al. First intention

IVF protocol for polycystic ovaries: does oral contraceptive pill pretreatment influence COH outcome? *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2013;11:54.

60. Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013 Aug;78(8):767–72.

61. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD003053.

62. Palomba S, Orio F, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4068–74.

63. Veltman-Verhulst SM, Fauser BCJM, Eijkemans MJ. High singleton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: validation of a prediction model for clinical practice. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):761–768.e1.

64. Eijkemans MJC, Imani B, Mulders AGMGJ, Habbema JDF, Fauser BCJM. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod Oxf Engl*. 2003 Nov;18(11):2357–62.

65. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83(7):2361–5.

66. Mahran A, Abdelmeged A, El-Adawy AR, Eissa MK, Shaw RW, Amer SA. The predictive value of circulating anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovarian syndrome receiving clomiphene citrate: a prospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):4170–5.

67. Nahuis M, Bayram N, Van der Veen F, van Wely M. WITHDRAWN: Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD002121.

68. Van Wely M, Fauser BCJM, Laven JSE, Eijkemans MJ, van der Veen F. Validation of a prediction model for the follicle-stimulating hormone response dose in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006 Dec;86(6):1710–5.

69. Mulders AGMGJ, Laven JSE, Eijkemans MJC, Hughes EG, Fauser BCJM. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2003 Oct;9(5):429–49.

70. Gómez-Palomares JL, Acevedo-Martín B, Chávez M, Manzanares MA, Ricciarelli E, Hernández ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):620–4.
71. Bakas P, Konidaris S, Liapis A, Gregoriou O, Tzanakaki D, Creatsas G. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of subfertile couples with intrauterine insemination and controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2024–8.
72. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reprod Biomed Online*. 2012 Jan;24(1):6–22.
73. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Mar;25(3):683–9.
74. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):962–8.
75. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PMM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2008 Feb;23(2):310–5.
76. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD005354.
77. Sermondade N, Dupont C, Massart P, Cédric-Durnerin I, Lévy R, Sifer C. [Impact of polycystic ovary syndrome on oocyte and embryo quality]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2013 Jan;41(1):27–30.
78. www.agence-biomedecine.fr, consulté le 28 novembre 2015

**Prise en charge des femmes infertiles
avec Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK)
ou Ovaires Polykystiques asymptomatiques (OPK-L) :
Evaluation des pratiques au CHU de Nantes**

Contexte : Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la cause la plus fréquente de dysovulation, d'infertilité et d'hyperandrogénie féminine. L'objectif est d'étudier la prise en charge des femmes avec SOPK ou des ovaires polykystiques-like (OPK-like) au CHU de Nantes et déterminer les éventuels facteurs prédictifs de succès (accouchement et grossesse) ou d'échec afin d'optimiser la prise en charge

Méthodologie : Notre population se compose de 1660 cycles de stimulation soit 699 couples, dont la femme a un SOPK ou OPK-L ayant un compte de follicules antraux (CFA) ou un taux d'hormone antimüllérienne (AMH) sanguin augmentés. Il s'agit d'une analyse univariée puis multivariée des facteurs prédictifs de grossesse, d'accouchement et d'arrêt des cycles de stimulation pour chaque traitement : les inductions simples (IS) avec citrate de clomifène (CC), les IS avec gonadotrophines, les fécondations *in vitro* (FIV) et les transferts d'embryon congelé (TEC).

Résultats : Dans les IS avec gonadotrophine, un phénotype plus sévère (OR=0,45) et l'insémination intra-utérine (IIU) (OR=0,58) semblent diminuer les chances de grossesse. L'insémination intra-utérine (IIU) diminue également les chances d'accouchement (OR=0,4). L'utilisation d'antagonistes a une relation significative positive avec les arrêts des cycles de stimulation (OR=0,22) mais semble diminuer les chances de grossesse (OR=0,57) et d'accouchement (OR=0,62). Lors des FIV, l'antécédent de prise en charge avant le CHU semble être en défaveur d'une grossesse (OR=0,31) et d'un accouchement (OR=0,25) et a une relation significative positive avec les arrêts de cycle (OR=0,44). D'après la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature et de l'ABM (Agence de la Biomédecine), le service de médecine de la reproduction du CHU de Nantes est conforme aux recommandations.

Conclusion : Il est important de réaliser un examen clinique et de rechercher un déséquilibre glucidique et métabolique chez les femmes SOPK. Un algorithme de prise en charge doit être adapté à chaque femme.

Mots clés : SOPK, infertilité, AMP, dysovulation, induction de l'ovulation