

Les échecs de la fécondation in vitro : éléments de pronostic

Failure of in vitro fertilization: prognosis criteriae

Moez Kdous, Marouene Braham, Ghaya Merdassi, Zied Takalli, Amel Zhioua, Fethi Zhioua.

Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction. CHU Aziza Othmana – 1008 Kasba-Tunis-Tunisie.

RÉSUMÉ

Prérequis : L'âge avancé de la femme, la présence d'une obésité et la valeur élevée de la FSH de base sont des facteurs pronostiques qui peuvent participer à l'infertilité et perturber les résultats en assistance médicale à la procréation (AMP).

Objectif : Evaluer la valeur prédictive de l'âge, de la FSH et du BMI sur la survenue ou pas de grossesse en FIV.

Méthodes : Etude rétrospective comparative sur deux ans de 500 patientes ayant bénéficié dans le cadre de leur infertilité d'une tentative d'ICSI entre janvier 2004 et décembre 2005. Nous avons comparé les paramètres age, FSH et BMI entre deux groupes de patientes : celles ayant obtenu une grossesse : le groupe «grossesse+» et celles n'ayant pas eu de grossesse : le groupe «grossesse-». Pour chaque paramètre nous avons établi la courbe ROC et nous avons conduit une analyse univariée puis une régression logistique.

Résultats : La moyenne d'âge était significativement moins élevée dans le groupe grossesse+ (32,4±3,9 ans vs 33,7±4,8 ans ; p=0,005). L'analyse de la courbe ROC et l'étude en régression logistique de l'âge montre que le seuil le plus discriminant dans la prédiction de grossesse est de 38 ans (Se=7,5%, Sp=75,6%) (AUC=0,572 ; p=0,02) (OR=4; IC[1,8 ;8,5]; LR+ =17,43; p<10⁻³). La FSH moyenne de base était significativement inférieure dans le groupe grossesse+ (5,5±1,8UI /L vs 6,2±3UI/L, p=0,003). L'analyse de la courbe ROC et l'étude en régression logistique de la FSH montre que le seuil le plus discriminant dans la prédiction de grossesse est de 9UI/L (Se=3,7%, Sp=85,2%) (AUC=0,539 ; p=0,03) (OR=3,6; IC[1,4 ;9,3]; LR+ =10,1; p=0,003). Le BMI moyen était significativement plus faible dans le groupe grossesse+ (24,7± 3,6 kgm-2 vs 27,1±4,5 kgm-2 ; p<10⁻³). Le seuil le plus discriminant dans la prédiction de grossesse est de 25,4 kgm-2 (Se=31,7%, Sp=33,3%) (AUC=0,663 ; p<10⁻³). Le calcul de l'Odd ratio montre qu'en ayant un BMI≥25,4 kgm-2 une femme réduit sa chance d'avoir une grossesse par 4 (OR=4; IC[2,1 ;7,7]; LR+ =19,38; p<10⁻³).

Conclusion : l'âge maternel, le taux de FSH et le BMI restent des paramètres pronostiques majeurs en ICSI. Nos résultats montrent des taux de grossesses significativement plus faibles chez les femmes âgées de plus de 38 ans.

Mots-clés

FIV. Age. FSH. Indice de masse corporelle

SUMMARY

Background: age, obesity and increased FSH serum level in women are prognosis criteriae associated with decreased fertility and adverse Assisted Reproductive Technologies (ART) outcomes.

Objective: To assess the effect of age, FSH and BMI on pregnancy rate in ICSI.

Methods: A retrospective and comparative study of 500 women who underwent ICSI during the study period from January 2004 to December 2005. Age, FSH and BMI were compared in two groups of patients: Those achieving a pregnancy: The "pregnancy+" group and those failing to have a pregnancy: The "pregnancy-"group. For each of previous parameters ROC curve and logistic regression study were performed.

Results: age was significantly lower in "pregnancy+" group (32,4±3,9 years vs 33,7±4,8 ans ; p=0,005). Analysis of ROC curve and logistic regression study show that for age, the most discriminative cut-off for predicting pregnancy is 38 years (Se=7,5%, Sp=75,6%) (AUC=0,572; p=0,02) (OR=2,1 ; LR+=6,7 ;IC[1 ;1,4] ; p0,009). FSH was significantly lower in "pregnancy+" group (5,5±1,8UI /L vs 6,2±3UI/L, p=0,003). Analysis of ROC curve and logistic regression study show that for FSH, the most discriminative cut-off for predicting pregnancy is 9UI/L (Se=3,7%, Sp=85,2%) (AUC=0,539 ; p=0,03) (OR=3,6; IC[1,4 ;9,3]; LR+ =10,1; p=0,003). BMI was also significantly lower in "pregnancy+" group (24,7± 3,6 kgm-2 vs 27,1±4,5 kgm-2 ; p<10⁻³). The most discriminative cut-off for predicting pregnancy is 25,4 kgm-2 (Se=31,7%, Sp=33,3%) (AUC=0,663 ; p<10⁻³) (OR=4; IC[2,1 ;7,7]; LR+ =19,38; p<10⁻³).

Conclusion: age, FSH and BMI affect markedly the prognosis of ICSI. We found significantly lower Pregnancy rates in older women (> 38 years), in women with elevated FSH (> 9UI/L) or elevated BMI (> 25,4 kgm-2). Our results can be used when counseling and before including patients in an IVF program, to give them probability of success and weight loss required to optimize chances of pregnancy.

Key-words

IVF. Age. FSH. Body mass index

Malgré les progrès observés en matière de techniques de laboratoire et une meilleure connaissance des mécanismes de la fécondation assistée, les taux de grossesses cliniques par transfert ne dépassent guère les 25 à 30% toute série confondue [1]. Plusieurs études ont essayé d'expliquer les échecs observés en ICSI et plusieurs centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) continuent à analyser leurs propres expériences, afin de dégager les facteurs prédictifs de succès ou d'échec de la FIV. En effet, les échecs observés en FIV sont non seulement lourds matériellement, mais aussi psychologiquement, dans la mesure où la FIV est considérée souvent par les couples infertiles comme une ultime chance de parentalité. Dès lors, l'impact économique et psychologique de l'échec de la FIV a poussé certaines équipes à sélectionner les patientes avant de leur proposer un programme de FIV. Plusieurs critères « d'acceptation ou de refus » ont été proposés ; les plus souvent étudiés sont l'âge et le taux sérique de la FSH de base ([FSH]b) plus rarement le BMI. Le but de notre travail est d'évaluer la valeur prédictive de l'âge, de la FSH et du BMI sur la survenue ou pas de grossesse en FIV.

MATERIEL ET METHODES

Patientes

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative à propos de 500 patientes ayant bénéficié dans le cadre de leur infertilité d'une ICSI (Intracytoplasmic spermatozoid injection). Cette étude a été menée sur deux ans entre janvier 2004 et décembre 2006 au centre d'assistance médicale à la procréation de l'hôpital AZIZA OTHMANA de Tunis. Chaque patiente n'a été incluse qu'une seule fois, lors de sa première tentative. Aucune exclusion n'a été faite en terme d'âge, origine de l'infertilité, type de l'infertilité (primaire ou secondaire). Toutes les patientes ont bénéficié dans le cadre du bilan pré ICSI d'un examen clinique (comportant outre l'examen gynécologique une mesure du poids et de la taille), une échographie pelvienne, une hystérocopie diagnostique et un bilan hormonal de base (FSH, LH, Estradiol, Prolactine). Le dosage de la FSH a été réalisé à J3 du cycle, au sein du laboratoire d'analyse de l'hôpital AZIZA OTHMANA par le système Abbot AxSYM® FSH (Abbott laboratoires, Abbott Park, IL, USA) selon une méthode immuno-enzymatique particulière (MEIA). Pour le cas particulier où les patientes disposent de plus d'un bilan hormonal, on a retenu pour l'étude celui qui comportait la valeur de FSH la plus élevée.

Protocole thérapeutique.

Toutes les patientes ont été stimulées selon le protocole « long agoniste ». La stimulation ovarienne était précédée d'une désensibilisation hypophysaire par une injection unique de DECAPEPTYL®LP 3 mg (Acétate de Leuprolide) en IM, le premier jour du cycle ou bien aux 23^{ème} – 24^{ème} jours du cycle. Le contrôle de la désensibilisation hypothalamo-hypophysaire est réalisé 15 à 18 jours après l'injection par un dosage sérique de l'oestradiol (E2) et de la Luteinizing Hormone (LH). Un taux d'E2 inférieur ou égal à 50 pg/ml et un taux de LH inférieur ou égal à 2 UI/ml autorisent le début de la stimulation. Toutes les patientes ont été stimulées par de la FSH recombinante (Gonal F® Merck, Serono Tunisie). La dose de départ était de 150[±]25 UI/jour, ultérieurement adaptée en fonction des résultats du monitoring échographique et biologique. Le

déclenchement a été réalisé dans les deux groupes par de l'hCG (5000 ou 10000 UI) lorsqu'au minimum trois follicules ont atteint un diamètre supérieur ou égal à 17 mm avec un taux d'oestradiol supérieur ou égal à 200 pg/ml par follicule mature. La ponction ovocytaire a été réalisée par voie vaginale échoguidée 24 à 36 heures après le déclenchement de l'ovulation. Le transfert embryonnaire a été réalisé à J2 à l'aide d'un cathéter de transfert (cathéter de Frydman LG 4.5, CCD France). Seuls les embryons de grade 1 (blastomères réguliers, fragments cytoplasmiques <10% de la surface embryonnaire totale) ou de grade 2 (Blastomères réguliers, fragments cytoplasmiques entre 10 et 30%) ont été transférés avec un maximum de 2 à 3 embryons par transfert. Un soutien de la phase lutéale par un traitement progestatif a été administré à toutes les patientes : Utrogestan200® (2 comprimés par jour en deux prises et Progesterone retard® (une ampoule en intramusculaire tous les trois jours). Ce traitement est débuté le jour du transfert et poursuivi pendant une durée de 15 jours. Un dosage quantitatif des β hCG 15 jours après le transfert permet de faire le diagnostic de grossesse.

METHODES

Nous avons considéré deux groupes de patientes: celles ayant obtenu une grossesse clinique soit le groupe « grossesse+ » et celles n'ayant pas obtenu une grossesse clinique soit le groupe « grossesse- ». Nous avons comparé entre ces deux groupes les paramètres : BMI, FSH et Age. Une grossesse clinique est définie par un taux de β hCG >1000 UI/ml et/ou la mise en évidence d'un sac gestationnel et d'une activité cardiaque 4 à 6 semaines après le transfert embryonnaire.

Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 13.0. La comparaison de pourcentages, a été effectuée par le test de chi-deux de Pearson, et en cas de non validité de ce test, par le test exact bilatéral de Fisher. Le seuil de signification (p) a été fixé à 0,05. Afin d'étudier la valeur de chaque paramètre (BMI, age, FSH) en tant que test prédictif de grossesse ou de non grossesse, nous avons établi des courbes ROC (Receiver Operator Characteristic curve) pour déterminer le seuil le plus discriminant pour chaque variable étudiée. L'aire sous la courbe (AUC) montre la précision globale du test. Plus l'aire est proche de 1, plus la précision globale du test est importante. Nous avons ensuite réparti les femmes en deux groupes distincts: supérieur et inférieur au seuil trouvé et nous avons conduit une analyse univariée en régression logistique, ceci nous a permis de calculer les Odds Ratios liés à ces seuils, c'est-à-dire le nombre de fois par lequel la probabilité de succès (obtention de grossesse) ou d'échec (absence de grossesse) de la tentative d'ICSI est multipliée chez les patientes dont les valeurs des paramètres étudiés sont supérieures ou inférieures aux seuils trouvés.

RESULTATS

L'âge moyen de nos patientes était de 33,4 \pm 4,6 ans avec un maximum de 46 ans et un minimum de 20 ans. La majorité des patientes (72,6%) étaient âgées de plus de 30 ans. Près d'un tiers (32,2%) avaient un âge supérieur à 35 ans (Tableau 1). La durée moyenne de l'infertilité était de 6.6 \pm 2.9 ans avec un minimum de 2 ans et un maximum de 15

ans. L'infertilité était de type secondaire chez 279 patientes (55.8%) et de type primaire chez 221 patientes (44.2%). L'ICSI était proposée au couples pour une stérilité masculine pure dans plus de la moitié des cas soit 59.4%, pour une stérilité tubaire définitive dans 12% des cas, pour une stérilité mixte (tubaire et masculine) dans 19.5% des cas et après échec d'au moins 3 tentatives d'IAC dans 3.1% des cas.

Tableau 1 : Répartition en tranches d'âge des patientes

Intervalle d'âge	Nombre	Pourcentage (%)
[20-25]	19	3,8
[26-30]	118	23,6
[31-35]	202	40,4
[36-46]	161	32,2
Total	500	100

Aucun cycle n'a été annulé. La ponction folliculaire a eu lieu dans tous les cas et a permis le recueil d'au moins un ovocyte fécondable. Le transfert embryonnaire n'a pas eu lieu dans 32 cas pour échec de fécondation. Le taux de fécondation était de 52.6%, le taux de transfert 93.6%, le taux d'implantation 8.91%. Nous avons obtenu 107 grossesses cliniques (groupe grossesse+) soit un taux de grossesse clinique par transfert de 22.8% tableau 2. Les grossesses étaient réparties comme suit : 60 accouchements à terme, 25 grossesses évolutives et 22 fausses couches spontanées. 393 patientes n'ont pas obtenu de grossesse clinique (groupe grossesse-)

Tableau 2 : Résultats de la ponction et de la microinjection.

Nombre moyen d'ovocytes recueillis	11,3± 7,6
Nombre moyen d'ovocytes injectés	9,7± 6,5
Nombre moyen d'embryons obtenus	5,1 ± 4,4
Taux de fécondation (%)	52,60
Taux de clivage (%)	98,70
Taux d'implantation (%)	8,9
Taux de grossesse par transfert (%)	22,8

La moyenne d'âge était significativement moins élevée dans le groupe grossesse+ (32,4±3,9 ans vs 33,7±4,8 ans ; p=0,005). L'analyse de la courbe ROC de l'âge montre que le seuil le plus discriminant dans la prédiction de grossesse est de 38 ans avec une sensibilité de 7,5% et une spécificité de 75,6% (AUC=0,572 ; p=0,02) (Fig 1). Parmi les patientes âgées de moins de 38 ans, 99 avaient eu une grossesse soit un taux de 25% versus 8 grossesses soit 7,7% dans le groupe d'âge ≥ 38 ans. Le calcul de l'Odd ratio montre qu'en ayant un âge ≥ 38 ans, une femme réduit sa chance d'avoir une grossesse par 4. (OR=4; IC[1,8 ;8,5]; LR+ =17,43; p<10⁻³) (Tableau 3).

Le taux moyen de base de la FSH à J3 du cycle était de 6,05±2,8UI/L. La majorité des patientes (80,8%) avait un taux de FSH<8UI/L et uniquement 5% avaient un taux de FSH >12UI/L (Tableau 4). La FSH moyenne de base était significativement inférieure dans le groupe grossesse+ (5,5±1,8UI /L vs 6,2±3UI/L, p=0,003). Chez les patientes ayant une FSH de base <8, nous avons recensé 95 grossesses

(23,5%) versus 12 grossesses (16,9%) chez les patientes ayant une FSH entre 8 et 12 et pas de grossesses chez les patientes ayant une FSH>12 (0%). La différence entre ces trois groupes était statistiquement significative (p=0,01) (Tableau 5). L'analyse de la courbe ROC de la FSH montre que le seuil le plus discriminant dans la prédiction de grossesse est de 9UI/L avec une sensibilité de 3,7% et une spécificité de 85,2% (AUC=0,539 ; p=0,03) (Fig 2). Parmi les patientes ayant une FSH<9, 102 avaient eu une grossesse soit un taux de 23,4% versus 5 grossesses dans le groupe FSH≥9 soit un taux de 7,7%. Le calcul de l'Odd ratio montre qu'en ayant une FSH≥9 une femme réduit sa chance d'avoir une grossesse par 3,6 (OR=3,6; IC[1,4 ;9,3]; LR+ =10,1; p=0,003) (Tableau 6).

Figure 1 : Courbe ROC de l'âge

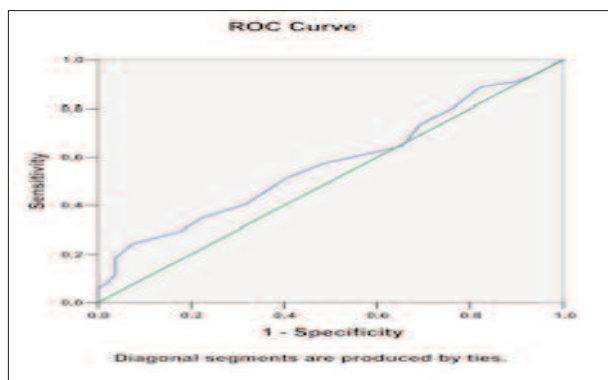


Figure 2 : Courbe ROC de la FSH

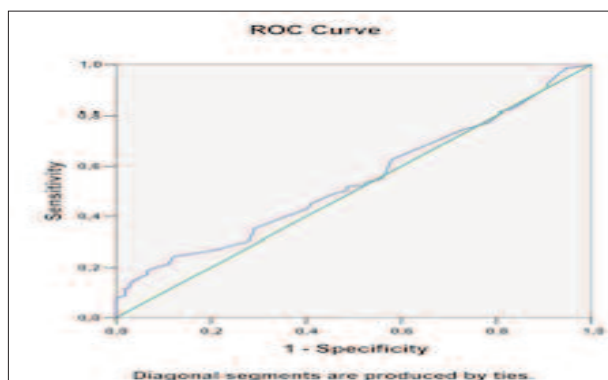


Tableau 3 : Tableau croisé de l'âge.

AGE	Grossesse+	Grossesse-	TOTAL
<38 ans	99(25%)	297(75%)	396(79,2%)
≥38 ans	8(7,7%)	96(92,3%)	104(20,8%)
TOTAL	107	393	500

LR+ =17,43
OR=4

p<10-3
IC[1,8 ;8,5]

Tableau 4 : Répartition des patientes selon la FSH de base

FSH de base	Nombre	Pourcentage
<8	404	80,8
[8-12]	71	14,2
>12	25	5
Total	500	100

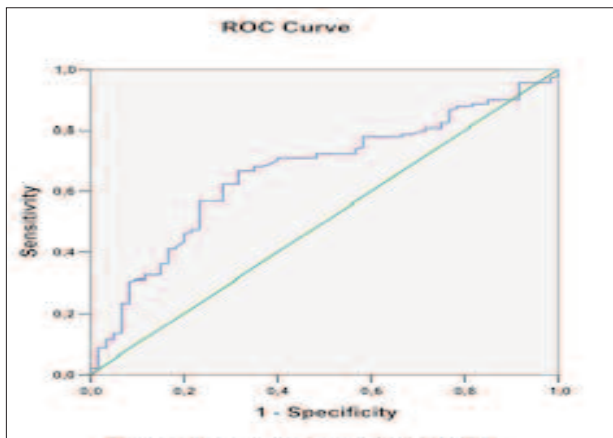
Tableau 5 : Répartition des deux groupes selon les valeurs de FSH de base

FSH de base	Grossesse+	Grossesse-	p
<8	95 (23,5%)	309(76,5%)	
[8-12]	12 (16,9%)	59(83,1%)	0,01 S*
>12	0(0%)	25(100%)	

Tableau 6 : Tableau croisé de la FSH de base

FSH de base	Grossesse+	Grossesse-	TOTAL
<9	102(23,4%)	333(76,6%)	435
≥9	5(7,7%)	60(92,3%)	65
TOTAL	107	393	500

Le BMI moyen de notre population était de $26,4 \pm 4,4$ kgm^{-2} avec un maximum de 40,4 et un minimum de 17,5 kgm^{-2} . Plus d'un tiers des patientes soit 37,8% étaient en surpoids ($24 < \text{BMI} < 29$) et 29,9% étaient classées obèses ($\text{BMI} > 29$). Cent soixante patientes avaient un poids normal soit 32,3% de la population étudiée (Tableau 7). Le BMI moyen était significativement plus faible dans le groupe grossesse+ ($24,7 \pm 3,6$ kgm^{-2} vs $27,1 \pm 4,5$ kgm^{-2} ; $p < 10^{-3}$). L'analyse de la courbe ROC du BMI montre que le seuil le plus discriminant dans la prédiction de grossesse est de 25,4 kgm^{-2} avec une sensibilité de 31,7% et une spécificité de 33,3% ($\text{AUC} = 0,663$; $p < 10^{-3}$) (Fig 3). Parmi les patientes ayant un $\text{BMI} < 25,4$ kgm^{-2} , 102 avaient eu une grossesse soit un taux de 45,5% versus 5 grossesses dans le groupe $\text{BMI} \geq 25,4$ kgm^{-2} soit un taux de 1,8%. Le calcul de l'Odd ratio montre qu'en ayant un $\text{BMI} \geq 25,4$ kgm^{-2} une femme réduit sa chance d'avoir une grossesse par 4 ($\text{OR} = 4$; $\text{IC}[2,1 ; 7,7]$; $\text{LR}^+ = 19,38$; $p < 10^{-3}$) (Tableau 8).

Figure 3 : Courbe ROC du BMI**Tableau 7 :** Répartition des patientes selon le BMI.

BMI (kg.m^{-2})	Nombre	Pourcentage (%)
Poids normal ($\text{BMI} < 24$)	160	32,3
Surpoids ($24 \leq \text{BMI} \leq 29$)	190	37,8
Obésité ($\text{BMI} > 29$)	150	29,9
Total	500	100

Tableau 8 : Tableau croisé du BMI

BMI	Grossesse+	Grossesse-	TOTAL
<25,4	102(45,5%)	122(54,5%)	224
≥25,4	5(1,8%)	271(98,2%)	276
TOTAL	107	393	500

DISCUSSION

Il ressort clairement de nos résultats, que l'âge maternel et le BMI restent incontestablement des paramètres pronostiques majeurs en ICSI. La valeur de la FSH de base est peu utile dans la prédiction des résultats de l'ICSI. En effet la [FSH]_b est un test pronostique très peu sensible de l'évènement grossesse et ne peut être utilisé qu'à des seuils élevés. Cependant, le seuil suffisant pour atteindre une meilleure valeur pronostique réduit forcément le nombre de patientes qui pourront bénéficier de ce test. Il est unanimement admis que indépendamment de la nature du cycle naturel ou après stimulation ovarienne, la fertilité féminine diminue avec l'âge [2, 3]. Cette diminution est progressive jusqu'à 35 ans puis devient plus rapide par la suite. En FIV/ICSI, les causes de ce déclin de la fertilité incluent une diminution de la qualité ovocytaire [4], une réduction de la qualité des embryons obtenus [5], et de leur viabilité [6], une détérioration des taux d'implantation et une mauvaise réceptivité utérine [7, 8, 9], un plus grand nombre d'anomalies chromosomiques [10], et une augmentation de l'incidence des fausses couches [5]. Nikolettos et al [11], dans leur série rétrospective de 171 cycles d'ICSI chez des femmes de plus de 40 ans, ont montré que chez les femmes appartenant à cette tranche d'âge, il y a plus de cycles annulés, plus de fausses couches et que les taux d'implantation et de grossesses par embryon transféré sont nettement inférieurs à ceux des femmes plus jeunes. Les données de l'enquête FIVNAT[12] montrent qu'en ICSI, le taux de grossesses cliniques par ponction passe de 28,8% entre 25 et 29 ans à 19,4% entre 38 et 39 ans et à moins de 10% entre 42 et 44 ans. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature. En effet, dans notre série, le taux de grossesses par ponction chez les patientes âgées de moins de 38 ans était significativement plus élevé par rapport à celles âgées de plus de 38 ans (25% vs 7,7% ; $p < 10^{-3}$). De plus, l'âge moyen des femmes appartenant au groupe grossesse+ était significativement moins élevé que celles appartenant au groupe grossesse- ($32,4 \pm 3,9$ ans versus $33,7 \pm 4,8$ ans, $p = 0,005$). L'étude en régression logistique nous a permis de relever un seuil discriminatif de 38 ans avec une faible sensibilité (7,5%) et un niveau de spécificité élevé (75,6%) dans la prédiction de grossesse. Au dessus de ce seuil, une femme a 4 fois moins de chance d'avoir une grossesse ($\text{OR} = 4$; IC

[1,8 ;8,5] ; LR+ =17,43 ; $p < 10^{-3}$). Bien que ce seuil soit inférieur aux valeurs relevées dans certaines séries (40 et 41 ans), il nous semble que cette valeur d'âge est plus raisonnable dans la stratégie de sélection de nos patientes. En effet, la proportion de femmes ayant un âge ≥ 38 ans était uniquement de 20,8% et la probabilité de grossesse chez ces femmes n'était que de 7,7%. Il est alors évident que dans notre expérience, exclure les femmes âgées de plus de 38 ans d'un programme d'ICSI permet d'éviter une probabilité d'échec de l'ordre de 92,3% au sein de ce lot de patientes. Ceci prive certes quelques couples de chances, bien que minimes, mais limite raisonnablement les dépenses inutiles et le nombre très élevé de cycles échoués. Par ailleurs, l'âge de la femme et la [FSH]b sont tous les deux liés à un même phénomène appelé réserve ovarienne et qui peut être défini comme la quantité et la qualité du pool folliculaire restant [13]. En FIV, la diminution de la réserve ovarienne est non seulement associée à de faibles chances de conception mais aussi à une mauvaise réponse à la stimulation ovarienne et un taux élevé de cycles "avortés" [14, 15]. Dans notre étude, le taux de [FSH]b était significativement inférieure dans le groupe grossesse + ($5.5 \pm 1,8$ vs 6.2 ± 3 ; $p=0.003$). De plus nous avons noté une diminution significative des taux de grossesse par ponction avec l'augmentation du taux de [FSH]b : 23.5 % lorsque le taux de FSH était inférieur à 8mUI/L, 16.9% (FSH entre 8 et 12) et 5% (FSH >12) ($p < 0.01$). nous avons aussi montré que le fait d'avoir une FSH de base supérieure à 9 UI/L réduit significativement la probabilité de l'évènement grossesse par un facteur égal à 3.6 (OR=3,6; IC[1,4 ;9,3]; LR+ =10,1; $p=0,003$). Le facteur de vraisemblance (LR+) de la [FSH] b, prise seule comme test pronostique de l'évènement grossesse à un seuil de 9UI/L, était de 10,1 (sensibilité de 3,7% et spécificité de 85,2%). Cependant, la proportion de femmes ayant des FSHb supérieures à 9UI/L était uniquement de 13% (65/500) et la probabilité de grossesse dans ce groupe était uniquement de 7,7%. Plusieurs études ont montré que la [FSH] b atteint une faible sensibilité dans la prédiction de grossesse à un niveau de spécificité élevé pour avoir une valeur prédictive positive (VPP) satisfaisante [13]. En effet, Huijjs [13] dans son étude de 438 cycles de FIV/ ICSI a montré que le facteur de vraisemblance (LR+) de la [FSH]b prise seule comme test pronostique de grossesse à un seuil de 15 UI/ml était de 3.87, la proportion des patientes ayant des FSHb supérieures à ce seuil était uniquement de 5 %. Dans le même sens, la méta-analyse de Bancsi [16] a montré que c'est uniquement lorsque la valeur du test avoisine des seuils élevés (supérieure à 25, à 17 ou à 15 mUI/L) que l'on obtient des probabilités de non grossesse supérieures à 5 % et ceci, encore une fois, ne concerne que quelques patientes. Ces résultats, bien qu'ils souffrent de biais évidents : tels que l'hétérogénéité des études incluses et le fait d'inclure des données de plus d'un cycle par couple, montrent bien que l'utilisation de ce test comme prédicteur de non grossesse n'est applicable que pour un nombre restreint de patientes. Ce test ne peut présenter une haute spécificité associée à une sensibilité élevée voire intermédiaire et ne peut de ce fait représenter un test de référence pronostique pour les résultats de la F.I.V. De plus, chez une même patiente le taux de FSH varie d'un cycle à un autre, et d'un laboratoire à un autre à cause de la variation des méthodes de dosage. FRAZIER [17] a montré dans son étude de 19802 cycles de FIV/ICSI qu'uniquement 60% des femmes ayant initialement des FSHb élevées gardent des FSHb élevées dans le cycle suivant. Néanmoins, si ces patientes avec des

taux de FSH b élevés sont souvent conseillées d'abandonner leur cycle de FIV/ICSI à cause des faibles chances de succès, quelques études ont montré que des femmes jeunes avec des taux élevés de FSHb peuvent avoir des grossesses avec ou sans AMP [18, 19]. En effet, plus de grossesses sont observées avec des femmes jeunes à FSHb élevée qu'avec des femmes de plus de 40 ans à FSH normale [20]. Plusieurs autres tests évaluant la réserve ovarienne, avec peut être une meilleure prédiction pour l'issue de la FIV, ont été introduits tels que le test au citrate de clomifène [21], la stimulation par les agonistes de la GNRH, l'inhibine B de base [22], et plus récemment le dosage de l'AMH (hormone antimüllerienne) et le CFA (compte de follicules antraux) [23, 24, 25]. La plupart des auteurs sont d'accord que la valeur prédictive de l'AMH et du CFA est supérieure, cependant, le nombre d'études pour ces tests demeure relativement limité par rapport aux études s'intéressant à la performance de la [FSH]b. Concernant le poids et le BMI, ces paramètres sont considérés, comme déterminants dans le potentiel reproductif des femmes [26, 27]. Cependant, peu d'études se sont intéressées à leur influence sur la réponse ovarienne à la stimulation et sur les résultats de la FIV. Dans l'étude de Lenoble et al [28], a propos de 1444 cycle de FIV/ICSI : le taux de grossesse et de naissances vivantes était significativement moins élevé chez les patientes obèses ou en surpoids (BMI > 25) par rapport aux patientes ayant un poids normal (BMI :18²⁵). Chez les femmes en surpoids, le taux d'annulation par cycle était significativement plus élevé (30,8 % [25,8–35,8]) que chez les femmes ayant un poids normal (19,6 % [17,2–22]). Le taux de grossesse par ponction était plus faible (19,9 %/24,6 %, respectivement) et le taux de fausse couche plus élevé (26,9 %/15,7 %) sans que la différence ne soit statistiquement significative. Dans la série de Bellver [28] le taux de grossesse par cycle chez les patientes dont le BMI est < 25 kg/m² est de 45.5% vs 38.3% pour les patientes dont le BMI est > 25 Kg/m² ($p < 0.001$). En revanche, Dechaud et al [29], ont étudié dans leur série de 789 cycles de FIV/ICSI l'effet du paramètre BMI sur les résultats de la stimulation et sur l'issue de la FIV. Ils ont classé leur patientes en 4 groupes (groupe1 : BMI<20, groupe2 : 20≤BMI<25, groupe3 :25≤BMI<30 et groupe4 : BMI≥30) et ont montré que tous les paramètres de la stimulation étaient comparables entre les 4 groupes excepté le nombre total d'unités FSH consommées ($p < 0,0003$). Ceci est probablement dû à une surface corporelle plus grande, à un métabolisme inadéquat de l'estradiol ou à un manque de la protéine SHBG (sex hormone-binding globulin) [30,31]. Dans cette même étude les taux de fécondation, d'implantation et de grossesse/transfert ne semblent pas être affectés par l'excès pondéral. Dans notre série, nous avons remarqué que le BMI moyen chez les femmes enceintes était significativement moins élevé que chez les femmes sans grossesse ($24,7 \pm 3,6$ vs $27,1 \pm 4,5$ Kg/m², $p < 10^{-3}$). L'analyse en régression logistique nous a permis de relever un seuil discriminatif de 25,4 kg/m² (avec une sensibilité de 31,7% et une spécificité de 33,3%) au dessus duquel une femme réduit ses chances de grossesse par 4 (OR=4; IC[2,1 ;7,7]; LR+ =19,38 ; $p < 10^{-3}$). Nos résultats rejoignent ceux de Mac Clarmock et al [30] qui ont montré dans leur étude qu'il existe une différence statistiquement significative en terme de taux d'implantation et de grossesse en FIV entre les patientes ayant un BMI>25 et celles ayant un BMI<25, malgré des résultats de stimulation similaires. Ceci peut être expliqué par le fait que les femmes en surpoids sont souvent caractérisées par une

diminution de la formation de métabolites inactifs des estrogènes et par une plus grande disponibilité d'estrone dans les tissus cibles. De plus, ces femmes développent souvent une obésité androïde et voient leurs concentrations de testostérone et d'estradiol augmentées. Ce changement du milieu hormonal stéroïdien peut être délétère pour l'endomètre et diminue ainsi les taux d'implantation et donc de grossesse. Ces constatations nous incitent à rejoindre plusieurs auteurs qui recommandent une diminution de poids pour chaque femme avant d'entamer un cycle de FIV.

Références

1. Gunby J, Daya S. Assisted Reproductive Technologies (Art) In Canada: 2002 Results From The Canadian Art Register. *Fertil Steril* 2005;86:1356-64.
2. Schwartz D, Mayaux Mj. Female Fecundity As A Function Of Age. *New Engl J Med* 1982;305:404-5.
3. Menken J, Trussel J, Larsen U. Age And Infertility. *Science* 1986;233:1389-94.
4. Navot D, Bergh Pa, Williams Ma Et Al. Poor Oocyte Quality Rather Than Implantation Failure As A Cause Of Age-Related Decline In Female Fertility. *Lancet* 2006;337:1375-7.
5. Romeu A, Muasher Sj, Acosta A Et Al. Results Of In Vitro Fertilization Attempts In Women 40 Years Of Age And Older: The Norfolk Experience. *Fertil Steril* 2004;47:130-6.
6. Chetkowski Rj, Rode Ra, Burrue V, Nass Te. The Effect Of Pituitary Suppression And The Women's Age On Embryo Viability And Uterine Receptivity. *Fertil Steril* 1991;56:1095-103.
7. Kerin Jf, Warnes Gm, Quinn P Et Al. In Vitro Fertilization And Embryo Transfer Program. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 2011;1:63-71.
8. Meldrun D. Female Reproductive Aging - Ovarian And Uterine Factors. *Fertil Steril* 1993;59:1-5.
9. Lervan D, Ben-Shlomo I, Dor J Et Al. Aging Of Endometrium And Oocytes: Observation On Conception And Abortion Rates In An Egg Donation Model. *Fertil Steril* 2009;56:1091-4.
10. Richardson Sj, Nelson Jf. Follicular Depletion During The Menopausal Transition. *Ann Ny Acad Sci* 2008;592:13-20.
11. Nikolettos N, Kupker W, Al-Hasani S Et Al. Icsi Outcome In Patients Of 40 Years Age And Over: A Retrospective Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;91:177-182.
12. Belaisch-Allart J, Devaux A, Ayel Jp, De Mouzon J. La Femme De 40 Ans Et Plus En Fiv Et En Icsi : Données Fivnat. *Gyn Obstet Fertil* 2004;32(9): 730-36.
13. Huijjs Am, Den Ouden Ct Et Al. Basal Follicle-Stimulating Hormone Levels Are Of Limited Value In Predicting Ongoing Pregnancy Rates After In Vitro Fertilization. *Fertil Steril* 2009;73(3):552-57.
14. Jenkins Jm, Davies Dw, Devonport H Et Al. Comparison Of "Poor" Responders With "Good" Responders Using A Standard Buserelin/Human Menopausal Gonadotrophin Regime For In-Vitro Fertilization. *Hum Reprod* 1991;6:918-21.
15. Pellicer A, Lightman A, Diamond Mp, Russell Jb, Decherney Ah. Outcome Of In Vitro Fertilization In Women With Low Response To Ovarian Stimulation. *Fertil Steril* 1987;47:812-15.
16. Bancsi Lfj, Broekmans Fjm, Mol Bwj, Habbema Jdf, Te Velde Er. Performance Of Basal Follicle-Stimulating Hormone In The Prediction Of Poor Ovarian Response And Failure To Become Pregnant After In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis. *Fertil Steril* 2008;79(5):1091-1100.
17. Frazier Lm, Grainger Da, Schieve La, Toner Jp. Follicle-Stimulating Hormone And Estradiol Levels Independently Predict The Success Of Assisted Reproductive Technology Treatment. *Fertil Steril* 2011;82(4):834-40.
18. Van Montfrans Jm, Hoek A, Van Hooff Mh, De Koning Ch, Tonch N, Lambalk Cb. Predictive Value Of Basal Follicle-Stimulating Hormone Concentrations In A General Subfertility Population. *Fertil Steril* 2000;74:97-103.
19. Van Rooij Iaj, De Jong E, Broekmans Fjm, Te Velde Er. Pregnancies In A General Infertility Population With Elevated Fsh Levels. *Reprod Biomed Online* 2009, 11:180-1.
20. Levi Aj, Raynault Mf, Bergh Pa, Drews Mr, Miller Bt, Scott Rt. Reproductive Outcome In Patients With Diminished Ovarian Reserve. *Fertil Steril* 2011;76:666-9.
21. Pellicer A, Lightman A, Diamond Mp, Russell Jb, Decherney Ah. Outcome Of In Vitro Fertilization In Women With Low Response To Ovarian Stimulation. *Fertil Steril* 2007;47:812-15.
22. Seifer Db, Lambert-Messerlian G, Hogan Jw, Gardiner Ac, Blazar As, Berk Ca. Day 3 Serum Inhibin-B Is Predictive Of Assisted Reproductive Technologies Outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-14.
23. Chang My, Chiang Ch, Hsieh Tt, Soong Yk, Hsu Kh. Use Of The Antral Follicle Count To Predict The Outcome Of Assisted Reproductive Technologies. *Fertil Steril* 2006;69:505-10.
24. Syrop Ch, Willhoite A, Van Voorhis Bj. Ovarian Volume: A Novel Outcome Predictor For Assisted Reproduction. *Fertil Steril* 1995;64:1167-71.
25. Chang My, Chiang Ch, Hsieh Tt, Soong Yk, Hsu Kh. Use Of The Antral Follicle Count To Predict The Outcome Of Assisted Reproductive Technologies. *Fertil Steril* 2011;69:505-10.
26. Bongain A, Isnard V, Gillet Jy. Obesity In Obstetrics And Gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:217-28.
27. Rich-Edwards Jw, Spiegelman D, Garland M, Et Al. Physical Activity Body Mass Index, And Ovulatory Disorder Infertility. *Epidemiology* 2002;13:184-90.
28. Lenoble C, Guibert G, Lefebvre G, Dommergues M. Influence Du Poids Sur Les Taux De Succès En Fécondation In Vitro. *Gyn Obstét Fertil* ; 36: 940-944
29. Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity Does Not Adversely Affect Results In Patients Who Are Undergoing In Vitro Fertilization And Embryo Transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:88-93.
30. Steinkampf Kr, Hammond Je, Nichols S. Effect Of Body Mass On Pharmacokinetics Of Recombinant Fsh: Sub-Cutaneous Vs Intramuscular Administration. *Fertil Steril* 2009;70:54-57
31. Mc Clamrock Jb, Loveland Am, Malinow Fi, Sharara Fi. Effect Of Body Mass Index (Bmi) On Outcome Of In Vitro Fertilization (Ivf). *Fertil Steril* 2003;72 :38-41

CONCLUSION

A la lumière de nos résultats et ceux de la littérature, l'âge avancé de la femme et l'obésité sont les facteurs pronostic les plus importants. Ils sont associés à une diminution significative des résultats de la FIV pouvant expliquer à eux seuls les mauvais résultats de la stimulation, la mauvaise qualité ovocytaire, l'échec de l'implantation et les faibles taux de grossesse. La FSH de base a une valeur prédictive faible, son interprétation doit prendre en considération l'âge de la femme mais aussi les autres paramètres d'évaluation de la réserve ovarienne. Le clinicien aura pour mission d'informer les patientes des chances de succès avant de les inclure dans un programme de FIV, et d'inciter certaines d'entre elles à un amaigrissement afin d'optimiser les chances de grossesse.