

15<sup>ème</sup> journée orléanaise

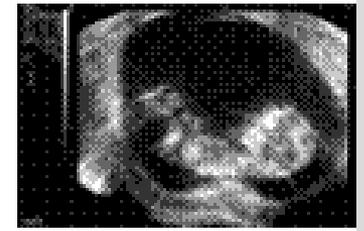
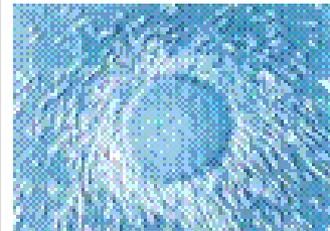
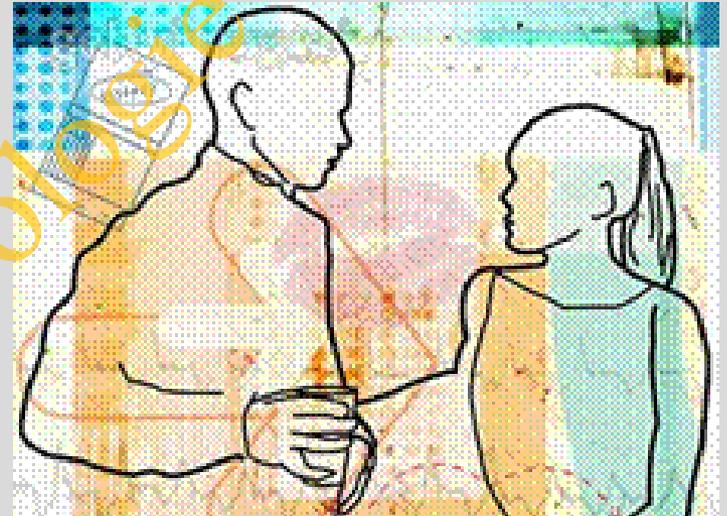
Sur les couples infertiles

## Facteurs prédictifs de la réponse ovarienne aux gonadotrophines

Charlotte Sonigo

Service de Médecine de la Procréation

Hôpital Jean Verdier , Bondy



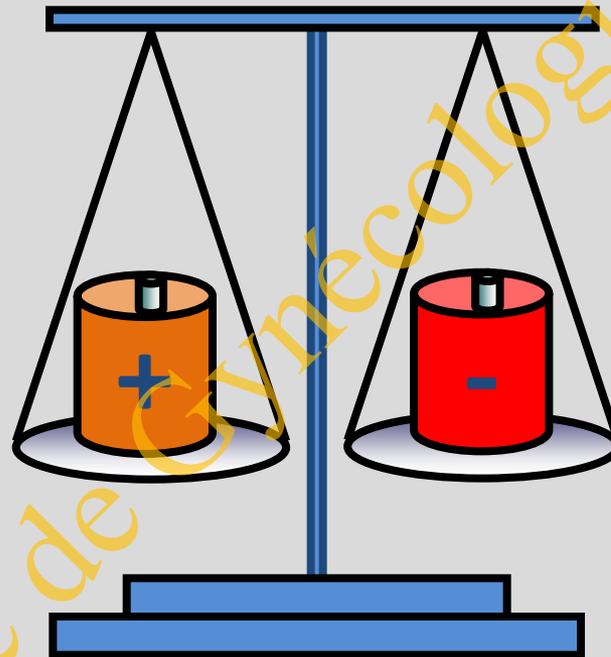
Collège de Gynécologie

# INTRODUCTION

## Efficacité

Nombre adéquate de follicules matures

➔ GROSSESSE



## Risques

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne ( HSO) / Hyper-réponse

Annulation pour mauvaise réponse

Grossesse multiple

Coût

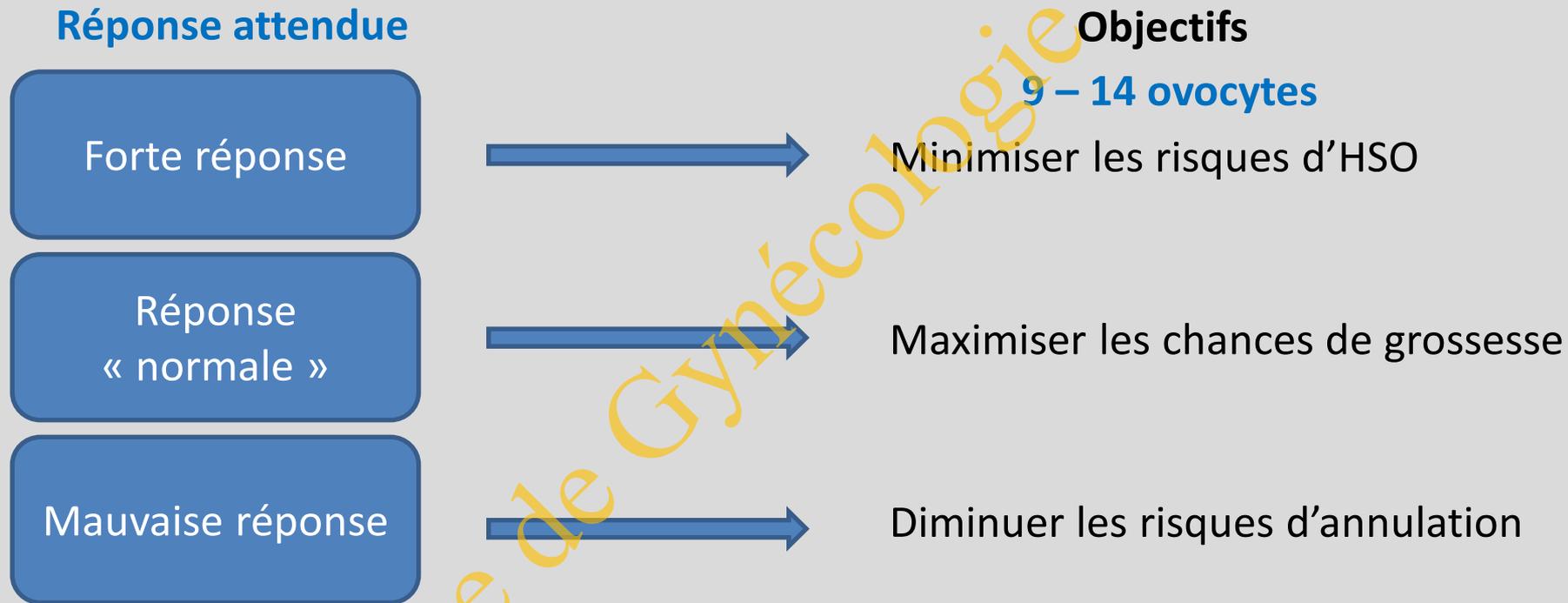
## Italie (2010)

1,5 % des cycles de FIV annulés pour risque HSO

6,7 % des cycles de FIV annulés pour non-réponse

# INTRODUCTION

en FIV : Objectifs différents en fonction du type de réponse attendue

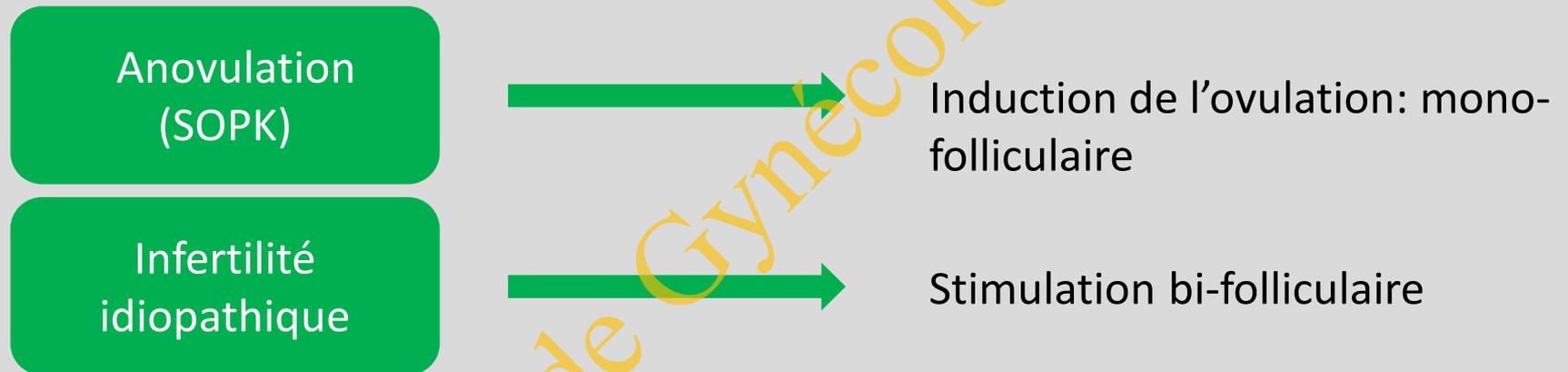


→ Individualisation des protocoles

Choix de la dose de départ, du type protocole, des molécules utilisées

# INTRODUCTION

**hors FIV: Objectifs différents en fonction du profil des patientes**



→ **Individualisation des protocoles**

Choix de la dose de départ, du type de protocole de stimulation de l'ovulation

# CHOIX DE LA DOSE DE DEPART

## → Facteurs prédictifs de la réponse aux gonadotrophines

1. Age
2. IMC
3. Evaluation de la réserve ovarienne: AMH et CFA
4. FSH
5. Facteurs génétiques

## → Choix de la dose de départ : modèles prédictifs

Hors FIV

FIV

# CHOIX DE LA DOSE DE DEPART

## → Facteurs prédictifs de la réponse aux gonadotrophines

1. Age
2. IMC
3. Evaluation de la réserve ovarienne: AMH et CFA
4. FSH
5. Facteurs génétiques

## → Choix de la dose de départ : modèles prédictifs

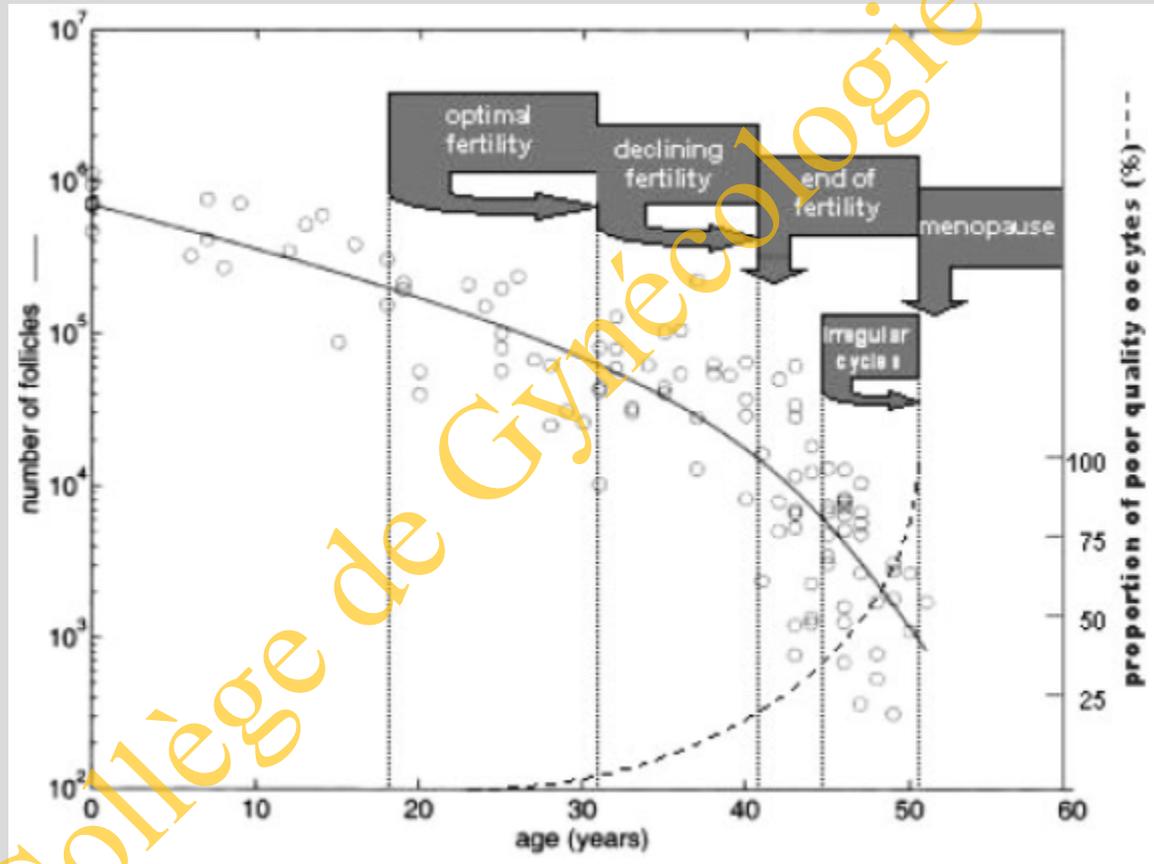
Hors FIV

FIV

Collège de Gynécologie CVL

# 1. Age

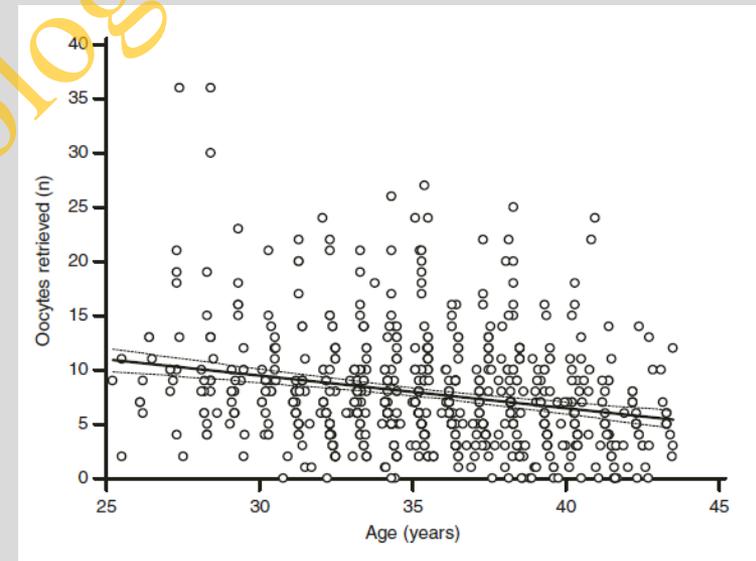
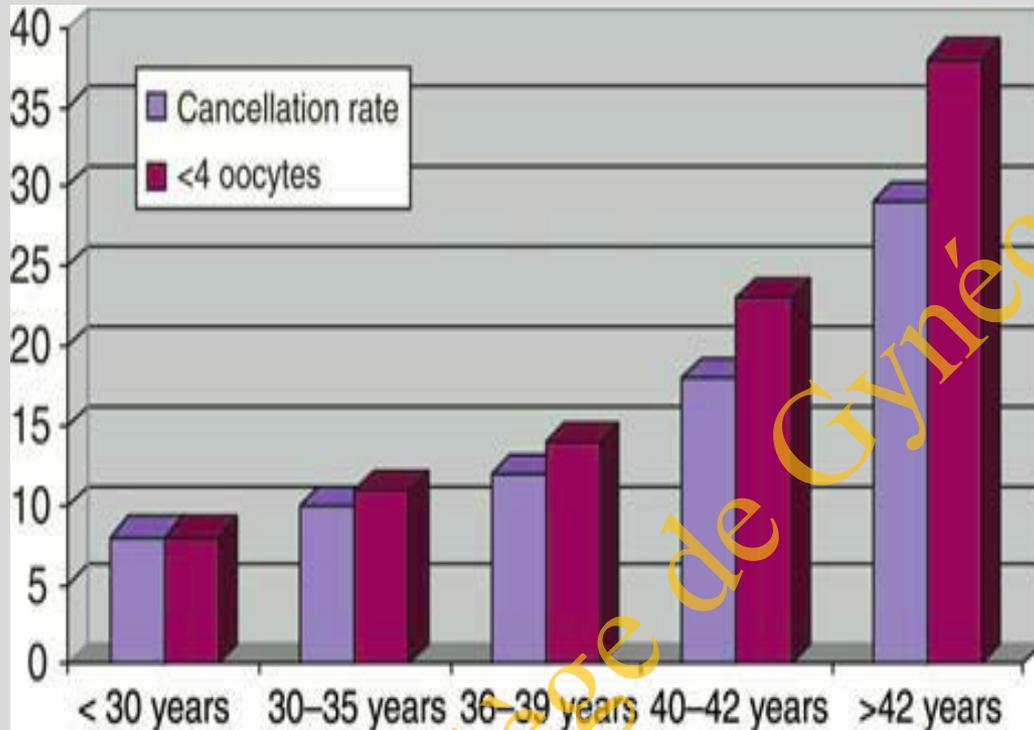
- Age , CFA et qualité ovocytaire



→ Diminution du nombre de follicules et de la qualité ovocytaire avec l'âge

# 1. Age

- Age et réponse à la stimulation en FIV



- ➔ Diminution du nombre d'ovocytes ponctionnés
- ➔ Augmentation des taux d'annulation

# CHOIX DE LA DOSE DE DEPART

## → Facteurs prédictifs de la réponse aux gonadotrophines

1. Age
- 2. IMC**
3. Evaluation de la réserve ovarienne: AMH et CFA
4. FSH
5. Facteurs génétiques

## → Choix de la dose de départ : modèles prédictifs

Hors FIV

FIV

Collège de Gynécologie CML

## 2. IMC

- Impact de l'IMC sur le nombre d'ovocyte ponctionnés en analyse univariée

**Table 2.** Predictors of number of retrieved oocytes per IU of FSH in univariate and multivariate backward regression analysis

Variable	Univariate			Multivariate		
	Regression coefficient	Standard error	P	Regression coefficient	Standard error	P
Age	-0.00178	0.00066	0.0072	-0.00119	0.0006	0.009
FSH	-0.00312	0.00082	0.0093	-0.00157	0.0008	0.02
AMH	0.00691	0.00089	<0.0001	0.00621	0.00094	<0.0001
BMI	-0.00089	0.00012	0.01	-0.00034	0.00021	ns
Smoking status	-0.00051	0.00008	0.01	-0.00014	0.0001	ns

- Durée de stimulation plus longue
- Dose de FSH plus élevée (seuil)

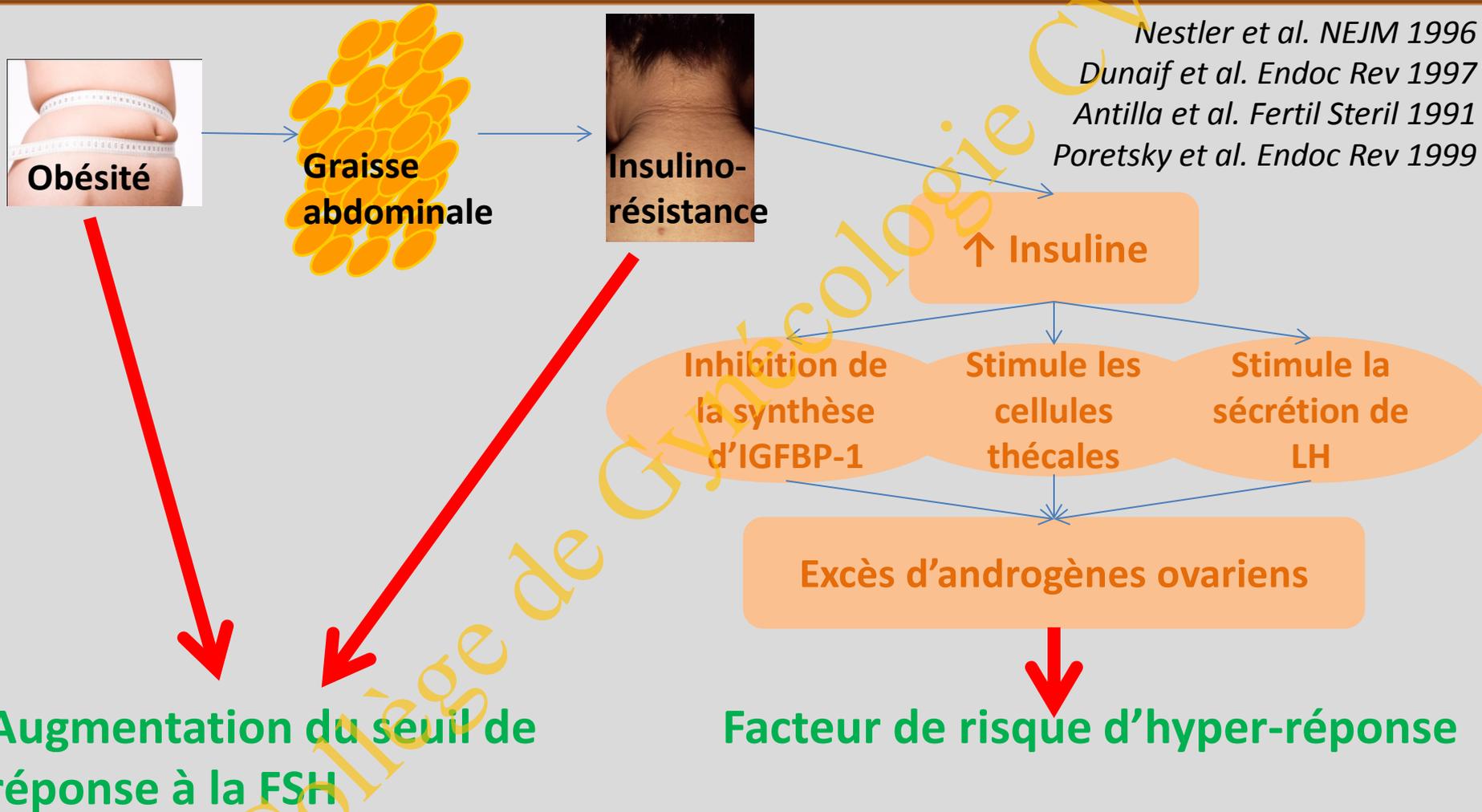
*La Marca et al, BJOG, 2012*

*Fedorcsak et al, Human Reprod, 2004*

*Maheshwari A et al, Human Reprod Update, 2007*

*Bellver J et al, RBO, 2006*

## 2. IMC / Syndrome métabolique



→ Une fois le seuil de réponse atteint, risque majeur de dvpt multifolliculaire

# CHOIX DE LA DOSE DE DEPART

## → Facteurs prédictifs de la réponse aux gonadotrophines

1. Age
2. IMC
3. Evaluation de la réserve ovarienne: AMH et CFA
4. FSH
5. Facteurs génétiques

## → Choix de la dose de départ : modèles prédictifs

Hors FIV

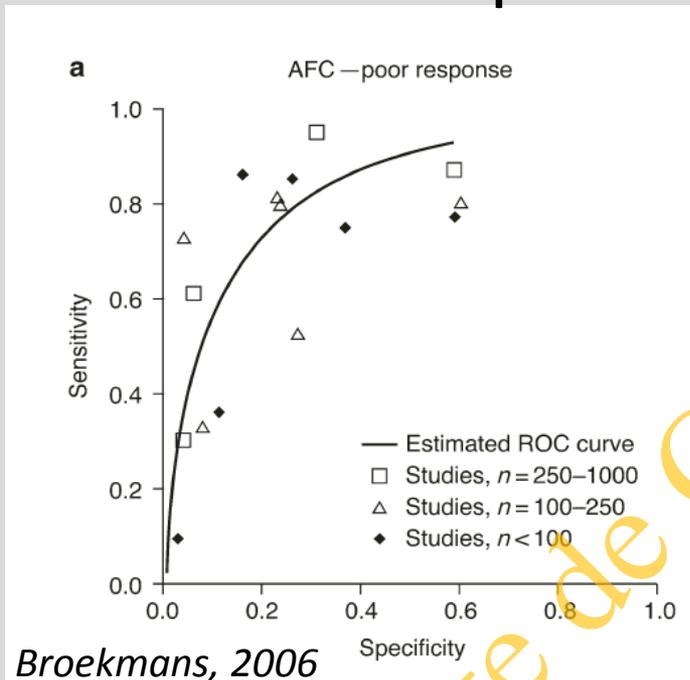
FIV

Collège de Gynécologie CVL

# 3. Marqueurs de la réserve ovarienne : CFA

- CFA

## CFA et mauvaise réponse

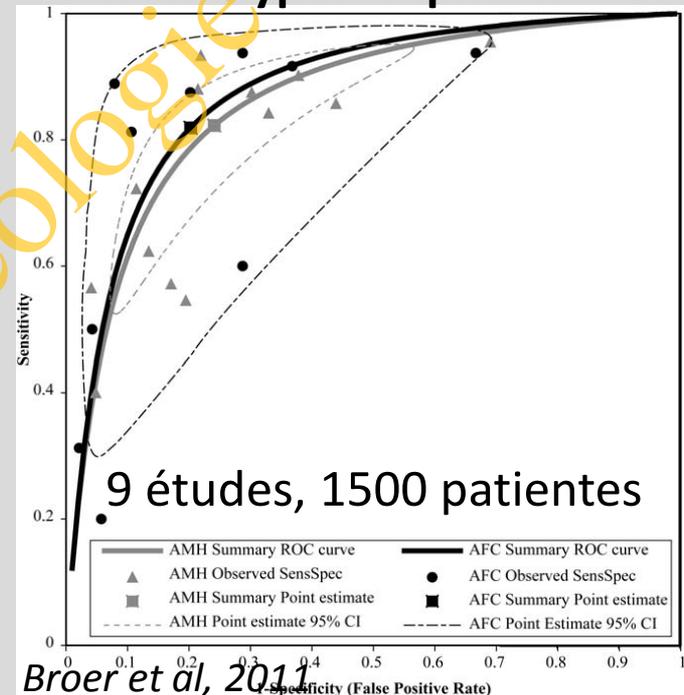


Valeur seuil variable: < 5, < 7

*Frattarelli et al 2003, Jayaprakasan et al 2010*

**Limites du CFA** : Dépendant de l'opérateur, du type d'appareil d'échographie, échographie 3D, échogénéité des patientes...

## CFA et hyper-réponse



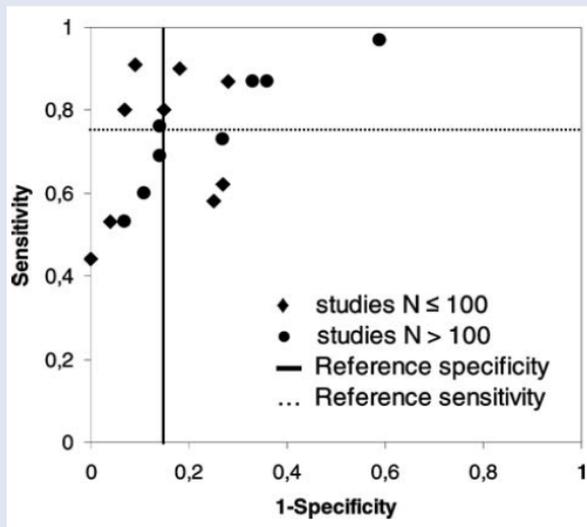
Valeur seuil variable: 16

*Alflatoonian et al 2009, Polyzos et al 2013*

# 3. Marqueurs de la réserve ovarienne : AMH

## • AMH

### AMH et mauvaise réponse



La Marca, Human Reprod Update 2010

**Valeur seuil variable: 0,7 – 1,3 ng/ml**

Nelson 2007, Al Azemi 2011

### AMH et hyper-réponse

**Table IV** AMH cut-off values for the prediction of hyper-response to COS and OHSS

Author	n	Study design	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Prediction of hyper-response	Prediction of OHSS
Kwee et al. (2007)	110	Prosp	5 mcg/l	53	91	√ <sup>a</sup>	
Nelson et al. (2007)	340	Prosp	25 pmol/l	60	94.9	√ <sup>b</sup>	
Lee et al. (2008)	262	Prosp	3.36 ng/ml	90.5	81.3		√
Nardo et al. (2008)	165	Prosp	3.5 ng/ml	88	70	√ <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>prosp: prospective study.

<sup>b</sup>Excessive response if >20 oocytes retrieved.

<sup>c</sup>Excessive response if ≥21 oocytes retrieve.

La Marca, 2010

### Variation seuil variable

En fonction du kit de dosage

→ > 3,9 et 3,52 ng/ml AMH Gen II assays

Arce 2013 et Polyzos 2013

→ > 3,5 ng/ml DSL assay, Nelson, 2007

Limites de l'AMH: reproductibilité, type de dosage, normes

# CHOIX DE LA DOSE DE DEPART

## → Facteurs prédictifs de la réponse aux gonadotrophines

1. Age
2. IMC
3. Evaluation de la réserve ovarienne: AMH et CFA
- 4. FSH**
5. Facteurs génétiques

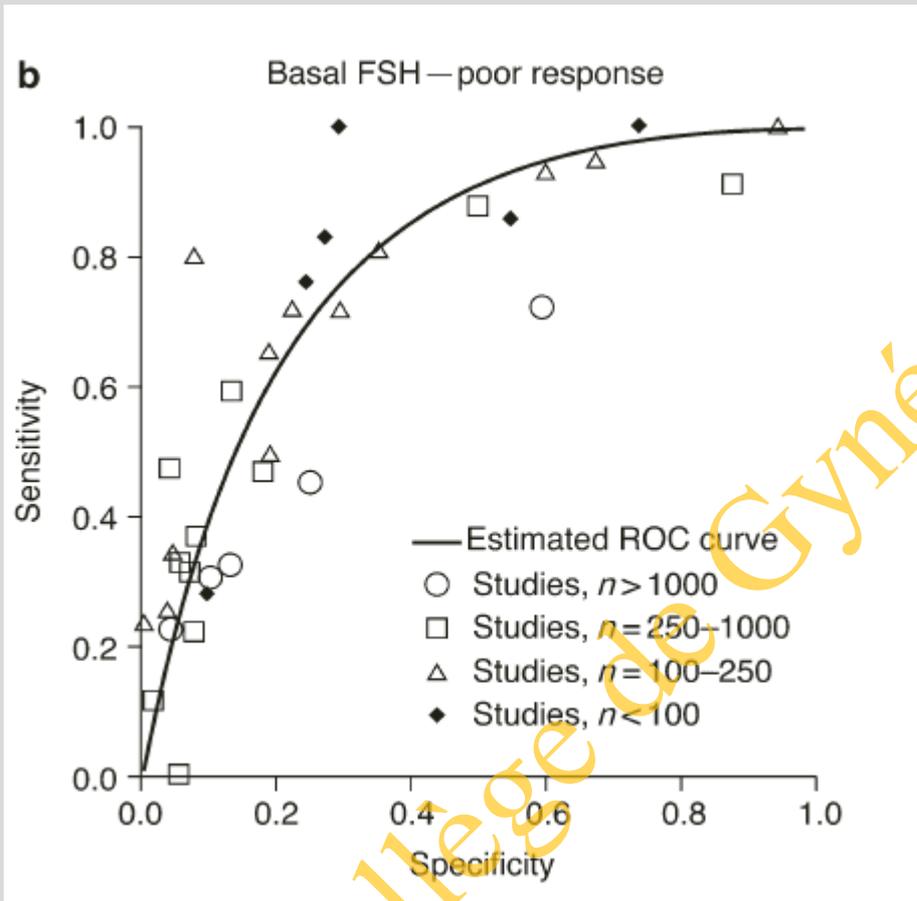
## → Choix de la dose de départ : modèles prédictifs

Hors FIV

FIV

Collège de Gynécologie CML

# 4. FSH



Broekmans et al, 2006

**Table III:** Comparison of characteristics of the most widely used markers of ovarian reserve (modified with permission from La Marca et al. (2010)).

Characteristics for a Good Marker	Age	AMH	FSH	AFC
Prediction of poor response	+	+++	++	+++
Prediction of hyper response	+	+++	+	+++
Low inter-cycle variability	+++	++	-	++
Low intra-cycle variability	+++	++	-	++
Applicable to all patients	+++	++	+	+
Economic	+++	-	-	-

-, not appropriate; +, not very appropriate; +++, very appropriate. AFC, antral follicle count; AMH, anti-Mullerian Hormone.

# CHOIX DE LA DOSE DE DEPART

## → Facteurs prédictifs de la réponse aux gonadotrophines

1. Age
2. IMC
3. Evaluation de la réserve ovarienne: AMH et CFA
4. FSH
5. **Facteurs génétiques**

→ Choix de la dose de départ : modèles prédictifs

Hors FIV

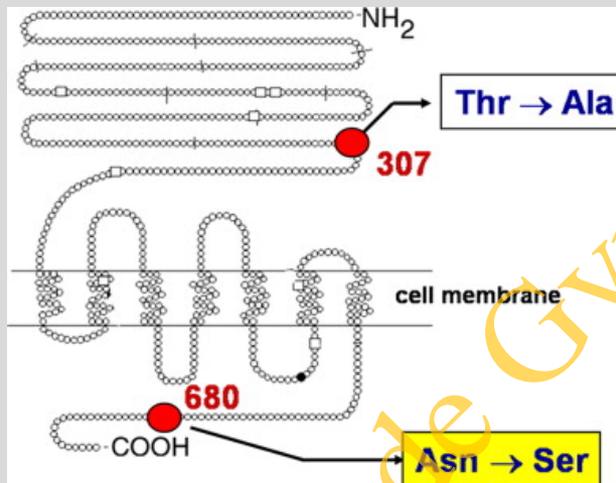
FIV

Collège de Gynécologie CML

## 5. Facteurs génétiques

- Polymorphisme (SNPs) du récepteur de la FSH

Domaine  
Extra-cellulaire  
C terminal



Domaine  
Intra-cellulaire  
C terminal

### Phénotype Ser/Ser

Baisse de sensibilité à la FSH endogène et exogène

*Greb et al, 2005*

Seuil de FSH plus élevé

*Sudo et al 2002, Greb et al 2005, Koning et al 2006*

Nécessité de dose plus élevée de FSH dans le cadre des stimulations pour FIV

*Behre et al 2005, Jun et al 2006*

### Y penser devant

→ CFA et AMH « normale » mais FSH J3 « un peu élevée »

→ Réponse inattendue en stimulation

→ Chez ce type de patientes il est nécessaire d'adapter le traitement (dose de FSH)

# Facteurs prédictifs de mauvaise réponse en FIV

## « Ponction de moins de 4 ovocytes après stimulation ovarienne maximale »

*Ferraretti et al, Human Reprod, 2011*

**Critère cliniques et anamnésiques** : âge, réponse à un cycle précédent, cycles courts, chirurgie antérieure

**Marqueurs de réserve ovarienne** : FSH, CFA, AMH

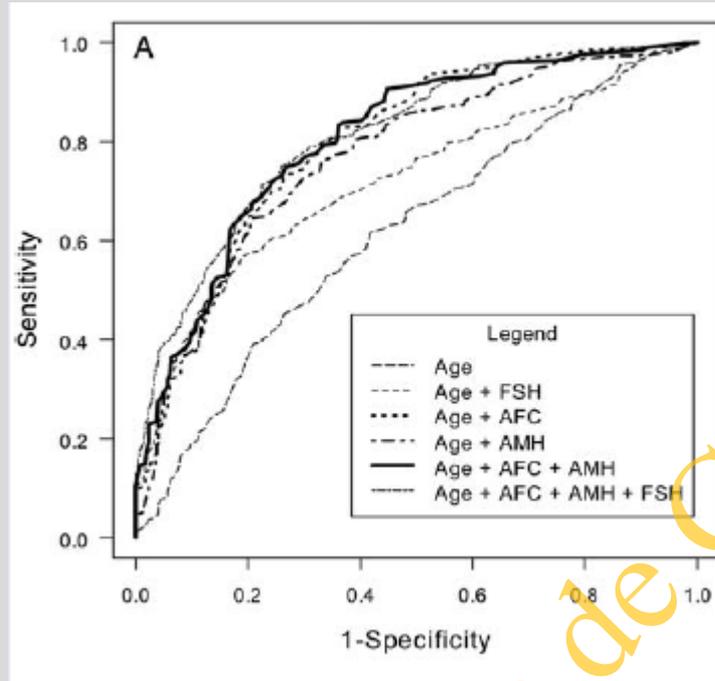
### Critères de Bologne des « mauvaises répondeuses »

Au moins 2 parmi les 3

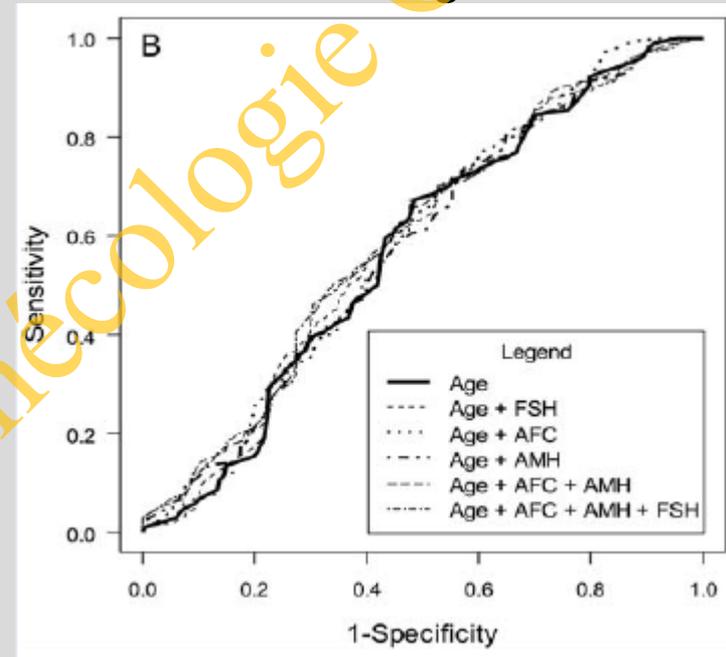
- Age  $>$  ou = 40 ans ou autre FdR de POR ( chirurgie ...)
- Atcd de mauvaise réponse à une stimulation (  $<$  3 ovocytes ponctionnés)
- Un test anormal de la réserve ovarienne (CFA  $<$  7, AMH  $<$  1.1 ng/ml)

# Facteurs prédictifs de mauvaise réponse en FIV

## Prédiction de mauvaise réponse



## Prédiction de grossesse



Méta-analyse de 28 études (5.705 patientes) *Broer et al, Human reprod Update, 2013*

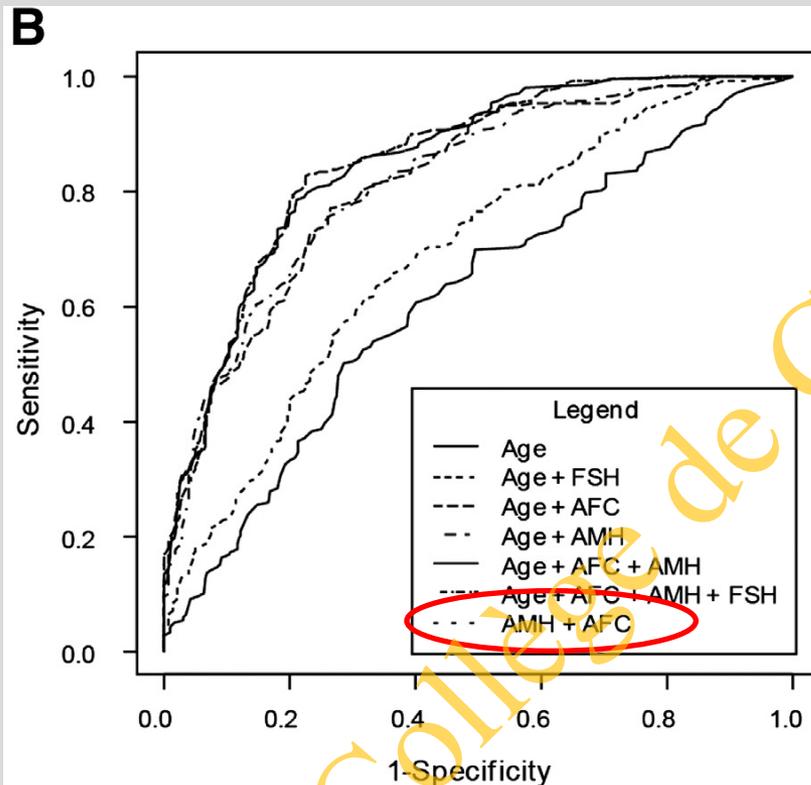


**Facteurs prédictifs de mauvaise réponse à la stimulation ne sont pas des facteurs pronostics de chance grossesse !**

# Facteurs prédictifs d'hyper-réponse en FIV

« Ponction de plus de 15 ou 20 ovocytes après stimulation ovarienne standard »

*La Marca 2010, Broer 2011, Nelson 2007*



**57 études , 4786 femmes,**

Broer et al Fertil Steril, 2013

**Critères cliniques et anamnésiques :**

âge jeune, cycles longs , SOPK , atcd d'hyper- réponse

**Marqueurs de la réserve ovarienne:**

AMH, CFA

# Facteurs prédictifs de réponse hors FIV

## Facteurs prédictifs du seuil de FSH (SOPK )

BMI

Résistance au Citrate de Clomifène

Insulino-résistance

*Imani, Fertil Steril, 2002*  
*Van Wely, Fertil Steril 2006*

## Prédiction d'une réponse multi-folliculaire

Androgènes

CFA

AMH

## Prédiction de grossesse

Obésité

Age

Durée d'infertilité

*Mulders et al.RBM online, 2003*  
*Van Wely, Human Reprod 2005*

# CHOIX DE LA DOSE DE DEPART

→ Facteurs prédictifs de la réponse aux gonadotrophines

1. Age
2. IMC
3. Evaluation de la réserve ovarienne: AMH et CFA
4. FSH
5. Facteurs génétiques

→ **Choix de la dose de départ : modèles prédictifs**

Hors FIV

FIV

# Modèles prédictifs

- Identification des facteurs prédictifs (cliniques - biologiques)
- Modélisation mathématique
- Validation interne: mesures
  - Calibration: Comparaison Prédiction – Observation.
  - Discrimination: Capacité du modèle à prédire le devenir du cycle (ROC analyse)
- Validation externe:
  - Autre centre, même population, même protocole

# CHOIX DE LA DOSE DE DEPART

→ Facteurs prédictifs de la réponse aux gonadotrophines

1. Age
2. IMC
3. Evaluation de la réserve ovarienne: AMH et CFA
4. FSH
5. Facteurs génétiques

→ Choix de la dose de départ : modèles prédictifs

Hors FIV

FIV

# Modèles prédictifs hors FIV

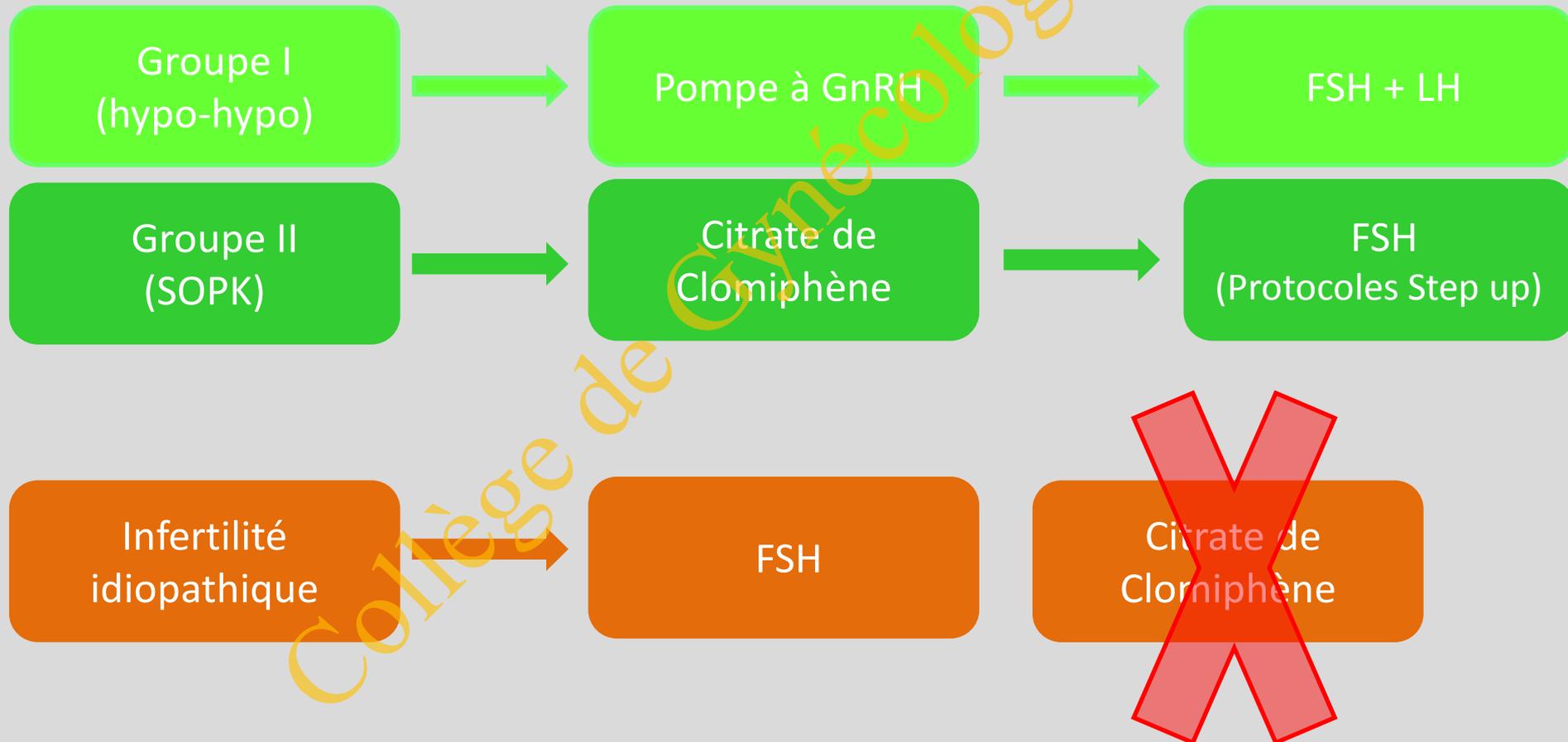
- Troubles de l'ovulation : Classification OMS

OMS	Groupe I	Groupe IIa	Groupe IIb	Groupe III	
Origine	Centrale	Idiopathique	OPK	Insuffisance ovarienne	
Test au progestatif	--	+	+	+	--
FSH/LH	Basses	FSH>LH	LH>FSH	Normale	Elevées
E2 /INH B	Bas	N	N ou élevés	Elevé/Bas	Bas
Androgènes	Bas	N	Elevés	N	N
Echographie ovarienne	Normale OMF	Normale	OPK	Pauci folliculaire	

- Pas de troubles de l'ovulation

# Modèles prédictifs hors FIV

## Induction de l'ovulation en fonction du profil de la patiente



# Modèles prédictifs hors FIV: CC

Groupe II  
(SOPK)

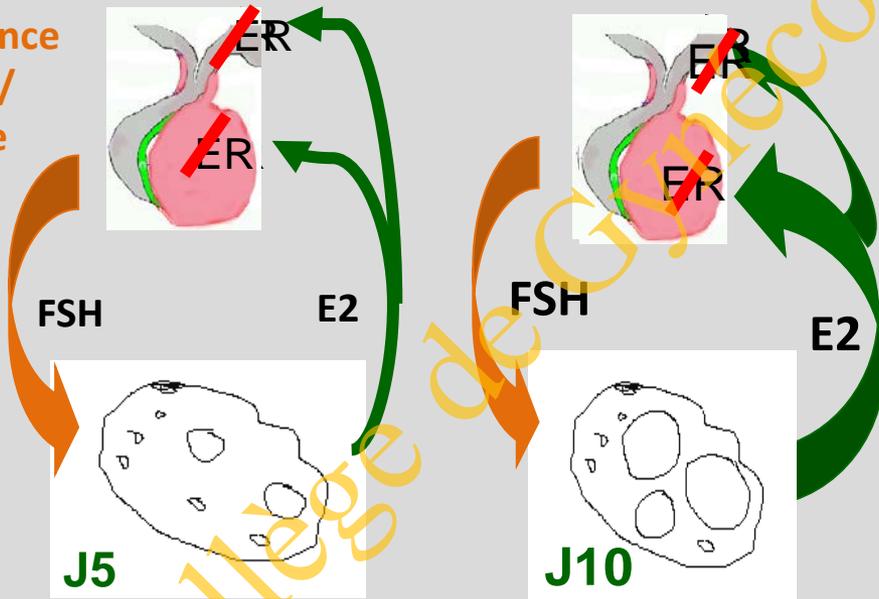
Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

- Mode d'action: blocage des récepteurs aux ER

GnRH fréquence  
Pulsatilité /  
Amplitude

Libération  
de FSH & LH



Pas de feed-back  
négatif de E2 sur  
GnRH



½ vie longue (5 j)

Effet anti-estrogène

- Endomètre
- Glaire cervicale

Effet anti-estrogène  
principalement  
hypothalamique

Risque de réponse  
multi-folliculaire

# Modèles prédictifs hors FIV: CC

Groupe II  
(SOPK)

Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

- **Objectif : Réponse monofolliculaire**

- Femmes jeunes
- Pas de facteur d'infertilité associé
- Pas d'exposition à la grossesse

- **Prescription**

50 à 150 mg / j

Début : entre J2 et J5 - Durée : 5 jours

➔ si pas d'ovulation : + 50 mg / j / cycle, max. 150 mg / j

➔ si ovulation sans grossesse : ne pas dépasser 6 cycles

- **Surveillance**

Echo +/- Bilan sanguin J12 J14

Déclenchement de l'ovulation ( non systématique)

Vérification interaction glaire / sperme (TH)

# Modèles prédictifs hors FIV: CC

Groupe II  
(SOPK)

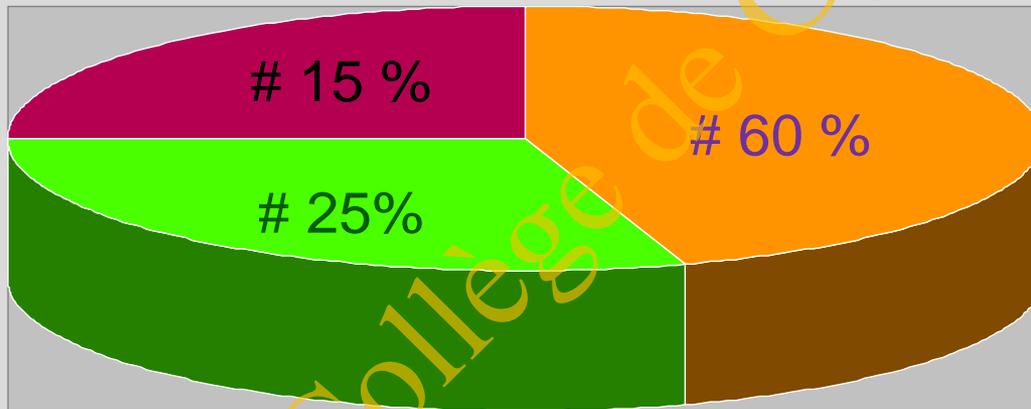
Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

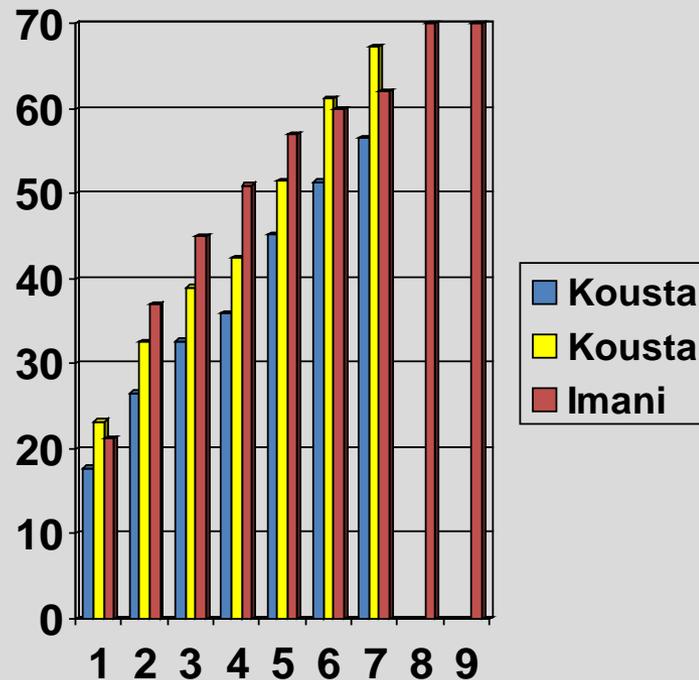
- Résultats

Résistance au CC  
Absence d'ovulation  
avec 150 mg/j

Echec du CC  
Pas de conception  
6 cycles ovulatoires



Taux cumulatif de grossesse



Ovulation et conception

Beck, Cochrane 2005

# Modèles prédictifs hors FIV: CC

Groupe II  
(SOPK)

Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

## Facteurs prédictifs de résistance au CC

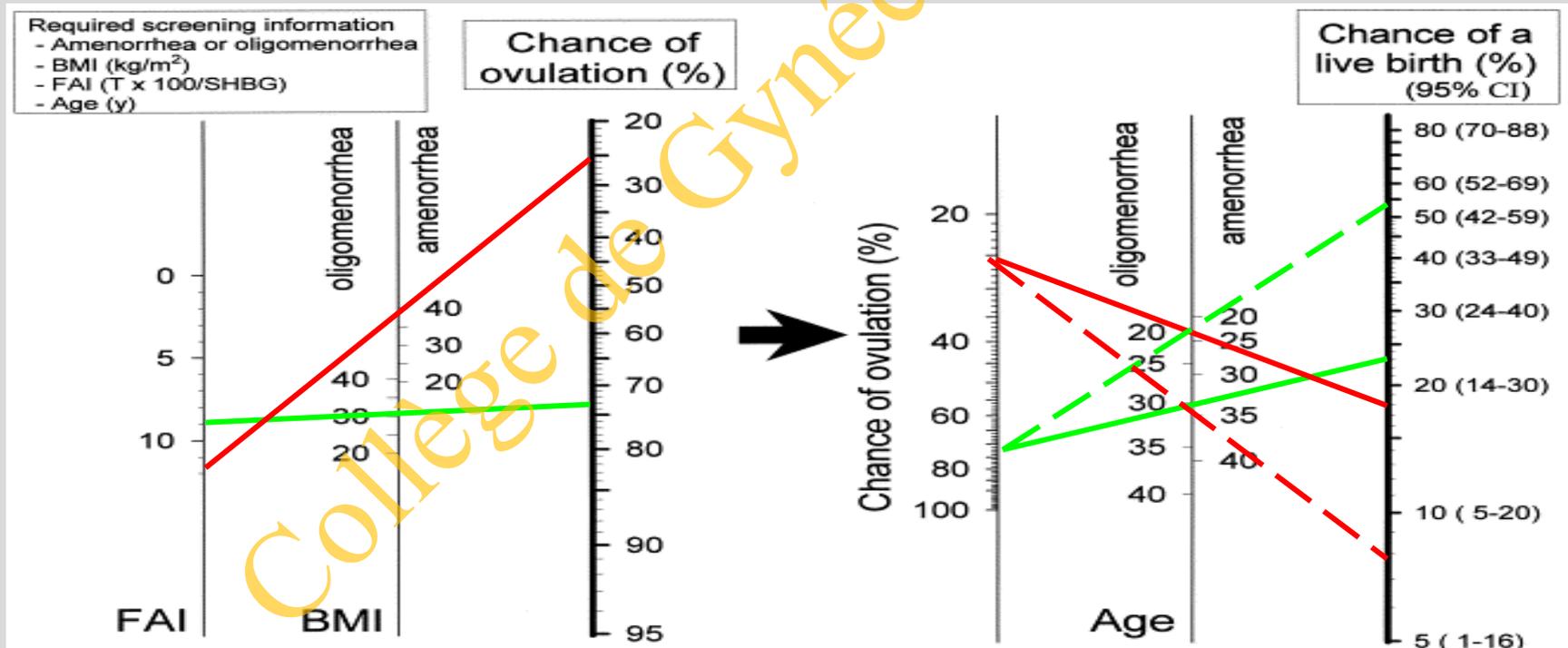
- Hyperandrogénie: Testo / SHBG
- Volume ovarien (stroma)
- Aménorrhée
- BMI

*Imani, JCEM 1998, 2000*

## Facteurs prédictifs d'échec du CC

- Age (qualité ovocytaire)
- Aménorrhée

*Imani, JCEM 1999*



*Imani B et al. Fertil Steril 2002*

# Modèles prédictifs hors FIV: CC

Groupe II  
(SOPK)

Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

## AMH : facteur prédictif de réponse au CC

*Mahran et al. JCEM 2013*

60 patientes SOPK anovulatoires – 187 cycles de CC

1<sup>er</sup> cycle 50 mg / J CC

**Réponse (n = 35) vs non réponse (n = 25)**  
**2.5 (0.1) vs 5.8 (0.7) ng / ml (p< 0.001)**

6 cycles (50 - 150 mg / J)

**Ovulation ou pas**  
**3.2 (0.3) vs 6.8 (1) ng / ml (p<0.001)**

**Grossesse (n = 22) ( vs échec (n = 36)**  
**3 (0.4) vs 4.4 (0.5) ng / ml (p< 0.046)**

AMH Basse : prédictive d'ovulation et de grossesse

ROC Curve : Seuil : 3.4 ng / ml Sensibilité 73% Spécificité 78%  
Ovulation: 97 vs 46% - Grossesse: 48 vs 19 %

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH



## Principes régulant le nombre de follicules

- Durée des paliers d'administration
- % d'augmentation dose/ dose initiale
- Réduction des doses après sélection du ou des follicules dominants
- Choix de la dose de FSH de départ

### Type de protocole

- Step up classic
- Step low dose
- Step down

➔ Définir le seuil de FSH

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH

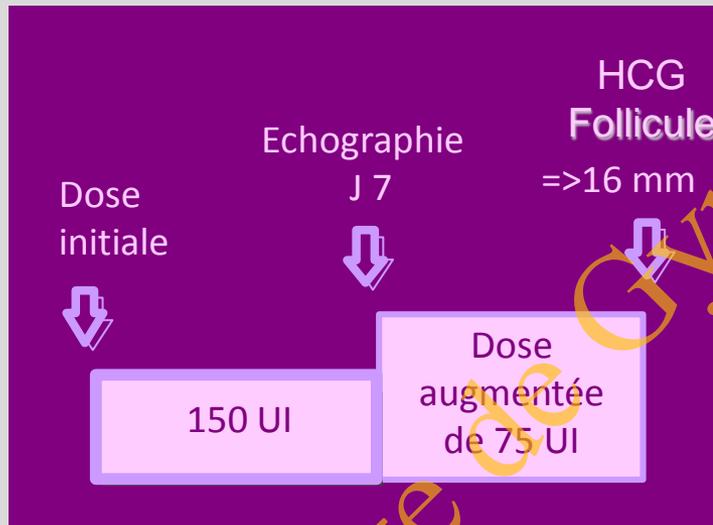
Groupe II  
(SOPK)

Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

## Type de protocole

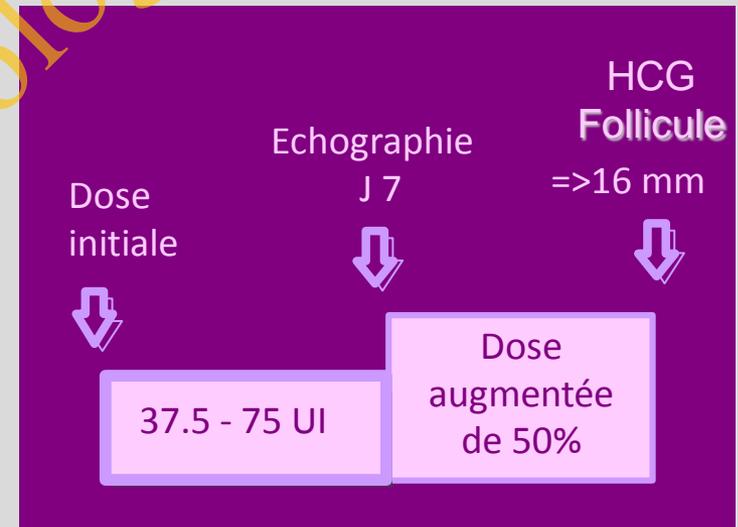
- Step up protocol conventionnel



“ Conventional dose protocol “

Forte dose de départ 150 IU/j FSH

Augmentation de 75 IU tous les 3-7 jours



« Low dose protocole »

37.5 - 75 UI / j FSH

augmentée

de 50 % tous les 7 jours

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH

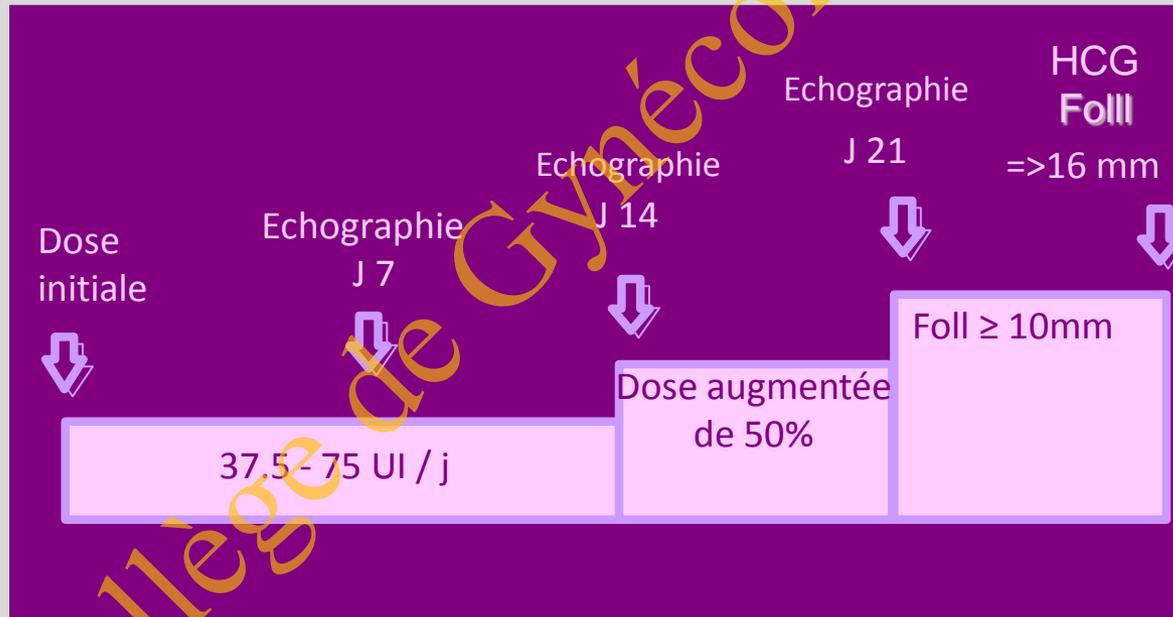
Groupe II  
(SOPK)

Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

## Type de protocole

- « Step up chronic low dose protocol »



“ Chronic Low dose protocole “

37.5 - 75 UI / j FSH augmentée

de 50% tous les 14 jours

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH

Groupe II  
(SOPK)

Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

## Efficacité et sécurité des protocoles step up

**Table IV.** Results of treatment of clomiphene-resistant patients with low dose, step-up FSH

No. of patients	841
No. of cycles	1556
Pregnancies (% patients)	320 (38%)
Fecundity/cycle	20%
Uni-ovulation	70%
OHSS	0.14%
Multiple pregnancies	5.7%

Updated from Homburg and Howles (1999).

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH

Groupe II  
(SOPK)

Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

## Step up conventionnel / chronic low dose

	Low dose (1st step : 7d)				Chronic low Dose (1st step : 14 d)			
	100 % increment				50 % increment			
	Cycles	Preg.	Mult.	OHSS	Cycles	Preg.	Mult.	OHSS
Homburg 1995	48	6	2	5	59	10	0	0
Hedon 1998	46	9	2	1	42	14	2	1
Total	94	15 (16%)	4 (27%)	6 (6.3%)	101	24 (24%)	2 (8.3%)	1 (0.9%)

Premier palier de 14 jours : moins de risque de grossesse multiple et de d'hyperstimulation

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH

Groupe II  
(SOPK)

Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

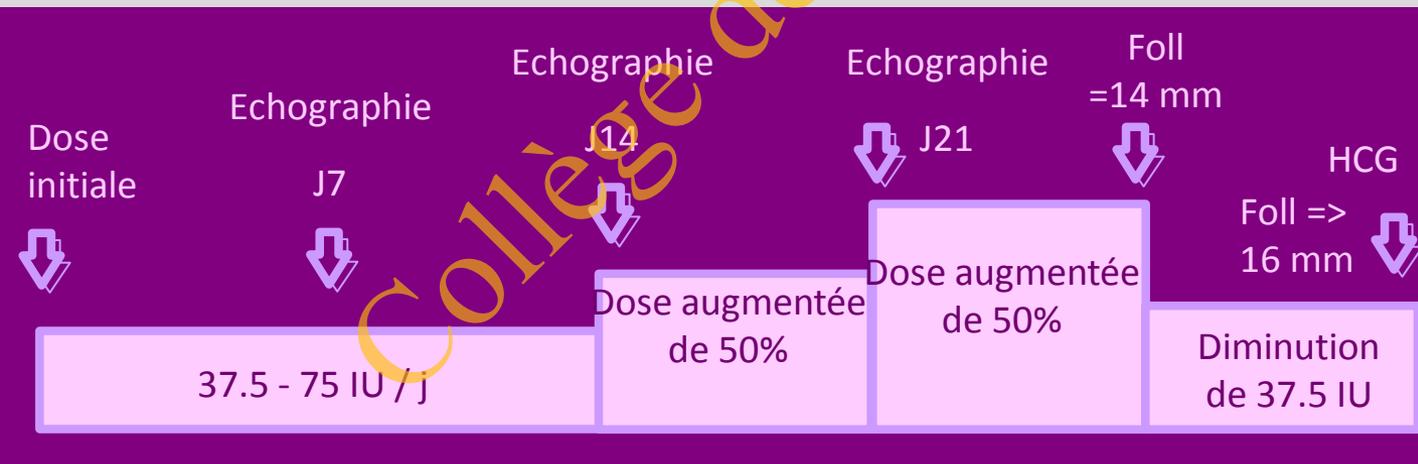
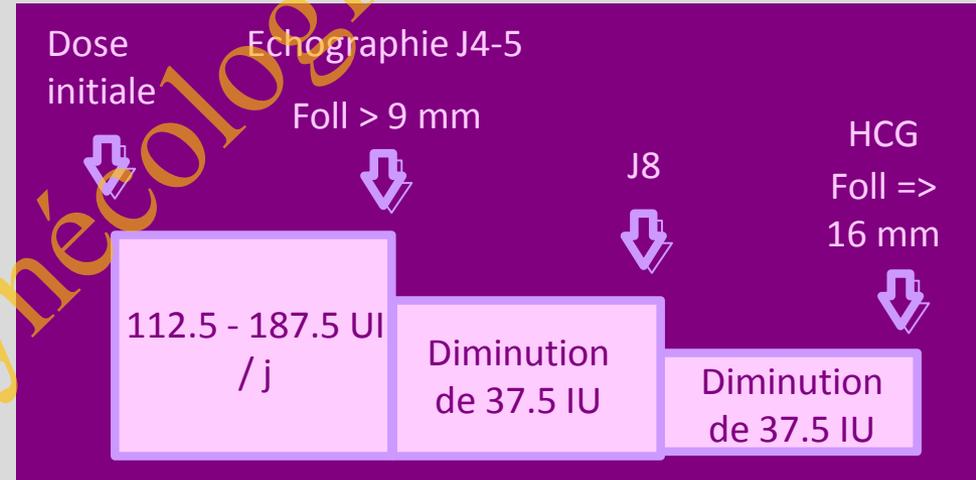
## Type de protocole

- « Step down protocol »

“Step-down Protocol”

Dose de charge 112.5 - 187.5 UI / j  
diminuée de 37.5 IU tous les 3-5 jours

“Sequential Protocol”



CLD protocole  
puis diminution  
de 50% quand  
follicule atteint  
14 mm diamètre

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH

Groupe II  
(SOPK)

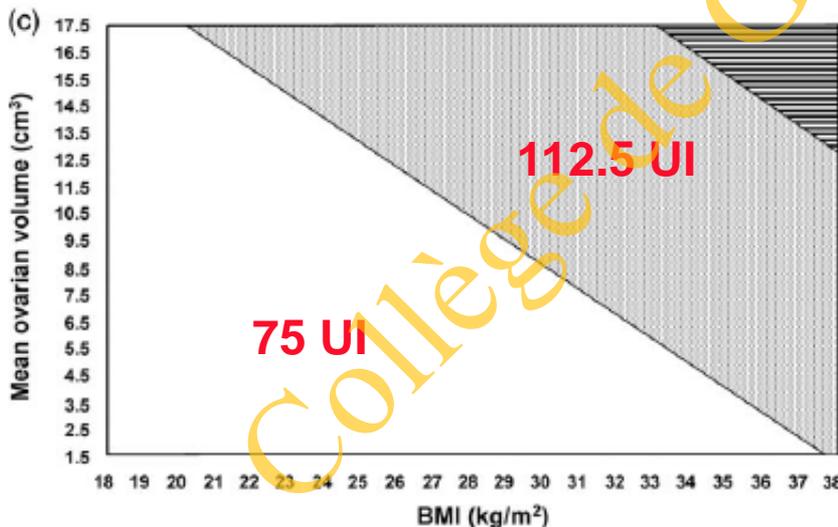
Citrate de Clomiphène

FSH  
(Protocoles Step up)

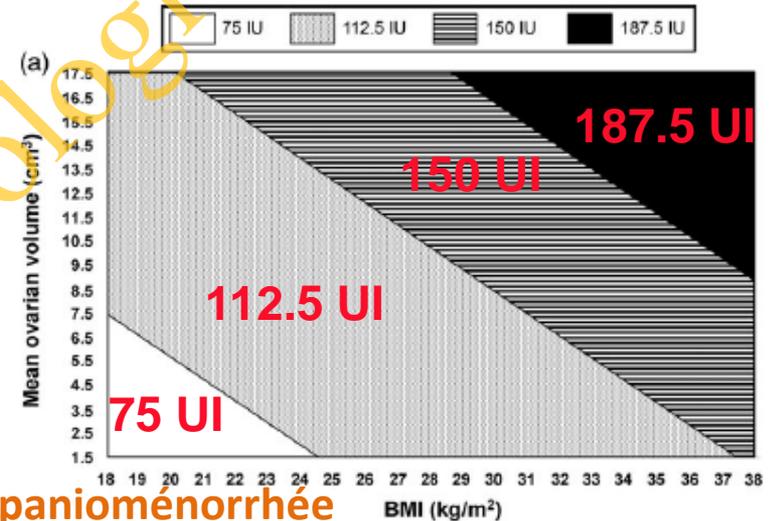
Choix de la dose de départ  
Modèle prédictif

→ Durée des cycles , BMI, Volume ovarien

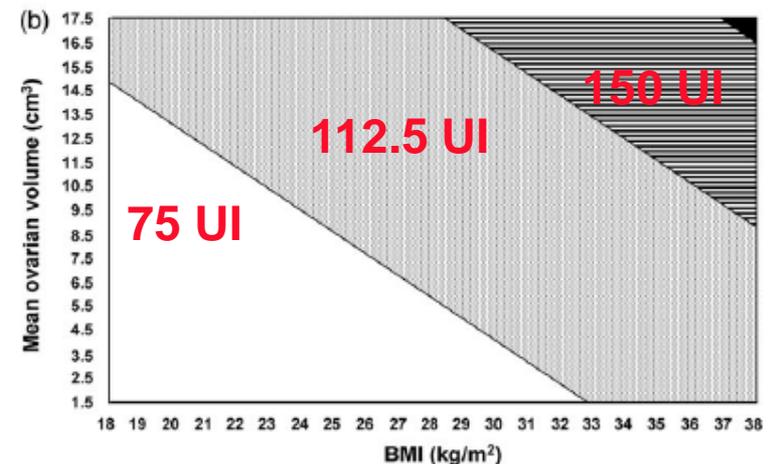
Cycles anovulatoires 26 – 35 j



Aménorrhée



Spanioménorrhée



# Modèles prédictifs hors FIV: FSH



- **Stratégie thérapeutique**

## Protocole de 1<sup>ère</sup> intention

« chronic low dose step – up » protocole  
pour déterminer la dose seuil de FSH

## Protocole de 2<sup>ème</sup> intention

### Step - down protocole

Dose initiale  
37.5 IU au dessus  
de la dose seuil

### Low dose step-up protocole

Dose initiale: la dose seuil  
Augmentation 50% tous les 7 j  
Sequentiel si > 3 foll > 10 mm

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH

Infertilité idiopathique



FSH

- **Indications**

Stimulation simple

Insémination Intra utérine

- **Objectifs**

→ **bi-folliculaire – tri-folliculaire**

Meilleur compromis pour les meilleures chances de grossesse / grossesse multiple

*Stone et al 1999*

Collège de Gynécologie CML

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH

Infertilité idiopathique



FSH

## • Facteur prédictif de la dose de départ (S2 S8)

10 paramètres investigués dans 4 centres

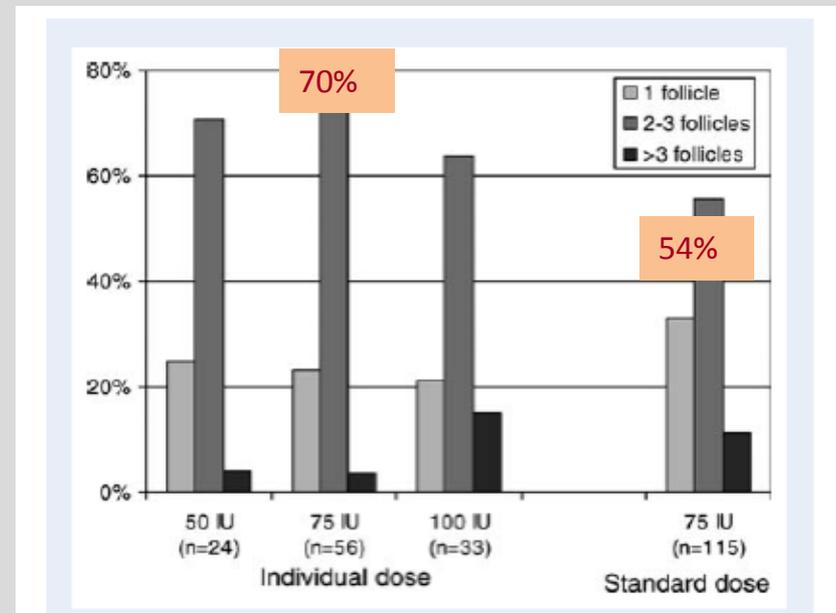
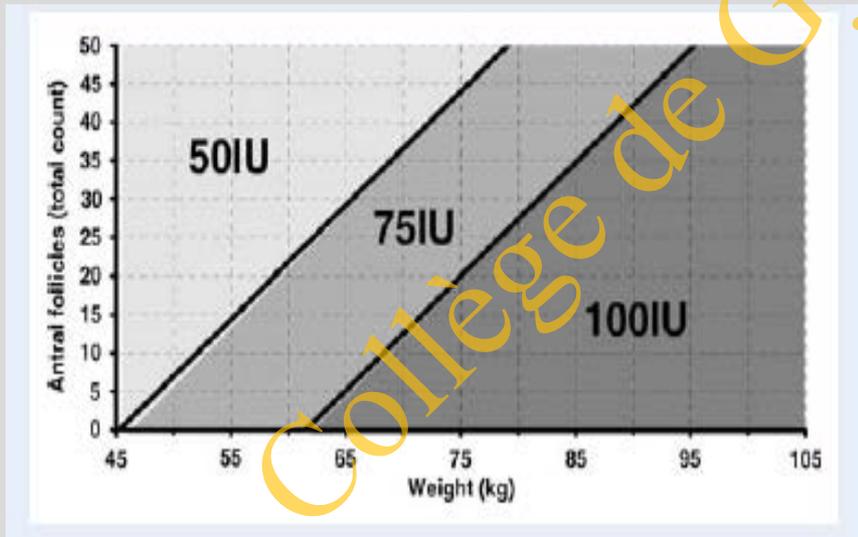
**Objectif : 2-3 follicules matures**

Nomogramme :

- **Poids** ( $p < 0.001$ )
- **CFA** ( $p < 0.004$ )

*Freiesleben et al. 2008; 2009*

Evaluation de la prédictivité  
du nomogramme (N=228)



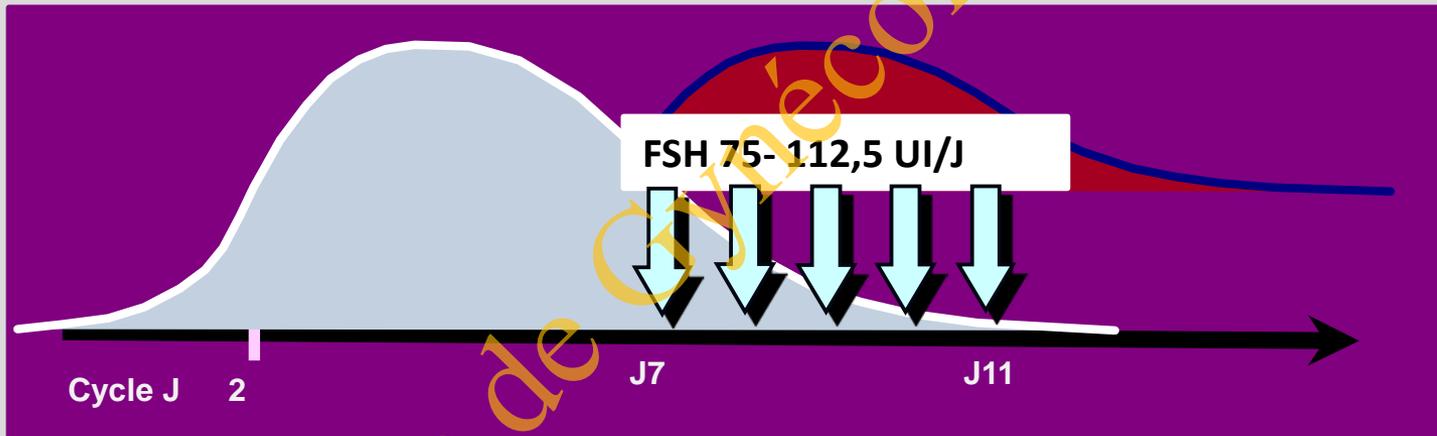
➔ Réponse plus appropriée si individualisation comparée au groupe standard

# Modèles prédictifs hors FIV: FSH

Infertilité idiopathique

FSH

- **Objectif bi-folliculaire : démarrer la stimulation à S7**  
Principe : éviter la fermeture de la fenêtre de FSH, débuter la stimulation vers J7



J12	J2-J6 n=24	J7-J11 n=24
F $\geq$ 14 mm	(absent 3)	(absent 1)
1	9	11
2	1	10
3	6	2
$\geq$ 4	5	0

*Cedrin-Durnerin et al, 2006*

# CHOIX DE LA DOSE DE DEPART

→ Facteurs prédictifs de la réponse aux gonadotrophines

1. Age
2. IMC
3. Evaluation de la réserve ovarienne: AMH et CFA
4. FSH
5. Facteurs génétiques

→ **Choix de la dose de départ : modèles prédictifs**

Hors FIV

**FIV**

# Nombre optimal d'ovocytes ?

Human Reproduction, Vol.26, No.7 pp. 1768–1774, 2011  
Advanced Access publication on May 10, 2011 doi:10.1093/humrep/der106

human  
reproduction

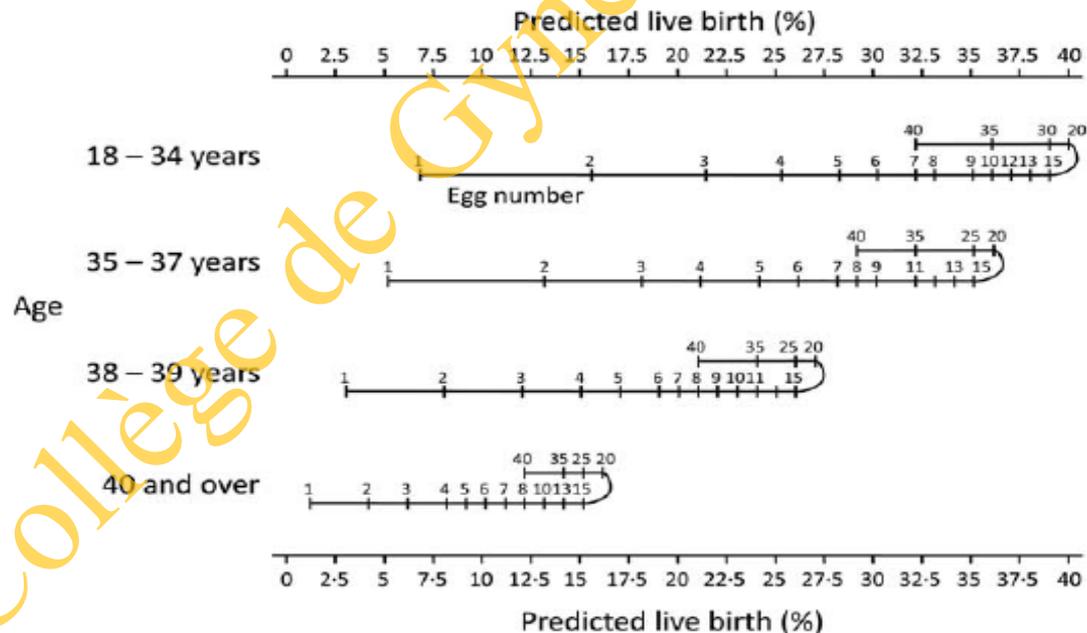
ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

## Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles

Sesh Kamal Sunkara<sup>1</sup>, Vivian Rittenberg<sup>1</sup>, Nick Raine-Fenning<sup>2</sup>,  
Siladitya Bhattacharya<sup>3</sup>, Javier Zamora<sup>4</sup>, and Arri Coomarasamy<sup>5,\*</sup>

**Objectif:**

**8 – 15 ovocytes**



**Figure 5** Nomogram to calculate predicted live birth probability given egg number and age.

# Modèles prédictifs (1)

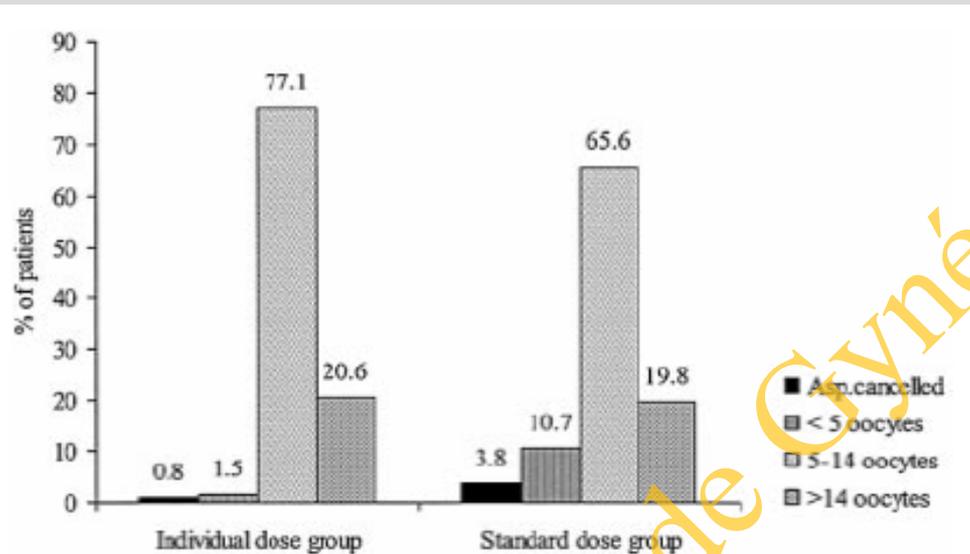
## Nomogramme avec 5 facteurs prédictifs pour dose initiale de FSH

Mesure	rFSH score (IU/day)	Score
Total number of follicle < 10mm days 2-5	<15	90
	15-25	60
	>25	50
Total ovarian volume days 2-5 (ml)	<9	90
	9-13	60
	>13	50
Total Doppler score days 2-5	2-3	30
	4	20
	5	10
	6	0
Age (year)	>35	20
	>30-≤35	10
	≤30	0
Smoking habits (cigar./day)	>10	20
	≤10	10
	No smoker	0

# Modèles prédictifs (1)

## Validation prospective du modèle : 262 patientes

Dose individualisée (100-250 IU/J) vs dose standard (150 IU/J)



**Figure 2.** Oocyte distribution in the individual and standard dose group. Patients who had aspiration cancelled are also included. In the individual dose group, 101 patients (77.1%) had an appropriate ovarian response (5–14 oocytes) compared with 86 (65.6%) in the standard dose group. Two women (1.5%) in the study group had <5 oocytes retrieved versus 14 (10.7%) in the control group ( $P = 0.002$ ). There was no statistically significant difference among the number of patients with excessive response (>14 oocytes) in the two groups: 27 (20.6%) of the individual dose patients versus 26 (19.8%) of the standard dose patients.

## Individualisation de la dose de rFSH associée à:

- Proportion plus importante de réponse ovarienne appropriée
- Diminution des besoins d'adaptation des doses au cours de la stimulation

# Modèles prédictifs (2)

**CONSORT** = **CON**sistency in r-hFSH **S**tarting **d**oses for Individualized **t**reatment

Analyse rétrospective de 1 378 cycles

Facteurs prédictifs : FSH de base, IMC, Age, CFA

*Howles et al, 2006*

Phase IV, open-label-18 centres - Dose fixe quotidienne de r-FSH calculée par **CONSORT**

*Olivennes et al., 2009*

	75 IU (n=48)	112,5 IU (n=45)	150 IU (n=34)	187,5 IU (n=24)	225 IU (n=10)	All (n=161)
Patients with OR (n)	34	39	31	22	9	135
Mean no. OR (SD)	8,3 (4,5)	9,6 (6,5)	12,1 (6,4)	12,7 (4,3)	8,3 (3,8)	10,3 (5,7)
Embryos transferred	1,9 (0,9)	1,8 (0,7)	2,0 (0,8)	2,0 (0,6)	1,4 (1,1)	1,9 (0,8)
Excessive response n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
Inadequate response n (%)	12 (25)	4 (8,9)	3 (8,8)	2 (8,3)	2 (20,0)	23 (14,3)

→ Efficacité de doses initiales < 150 IU ? Oui mais au prix d'annulation

# Modèles prédictifs (3)

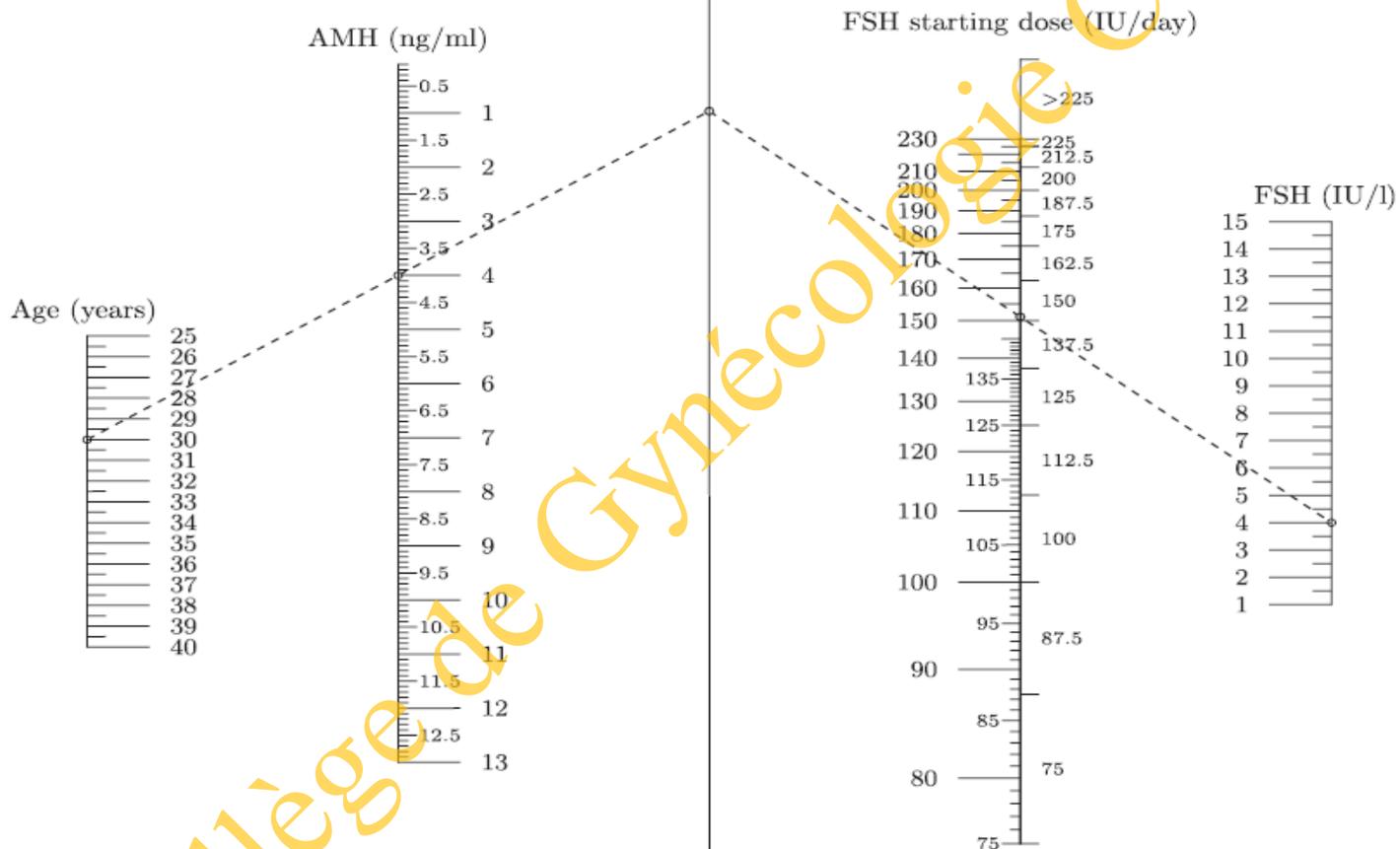
## Nomogramme utilisant AMH

346 cycles, protocole agoniste long, < 40 ans

**Table 2.** Predictors of number of retrieved oocytes per IU of FSH in univariate and multivariate backward regression analysis

Variable	Univariate			Multivariate		
	Regression coefficient	Standard error	P	Regression coefficient	Standard error	P
Age	-0.00178	0.00066	0.0072	-0.00119	0.0006	0.009
FSH	-0.00312	0.00082	0.0093	-0.00157	0.0008	0.02
AMH	0.00691	0.00089	<0.0001	0.00621	0.00094	<0.0001
BMI	-0.00089	0.00012	0.01	-0.00034	0.00021	ns
Smoking status	-0.00051	0.00008	0.01	-0.00014	0.0001	ns

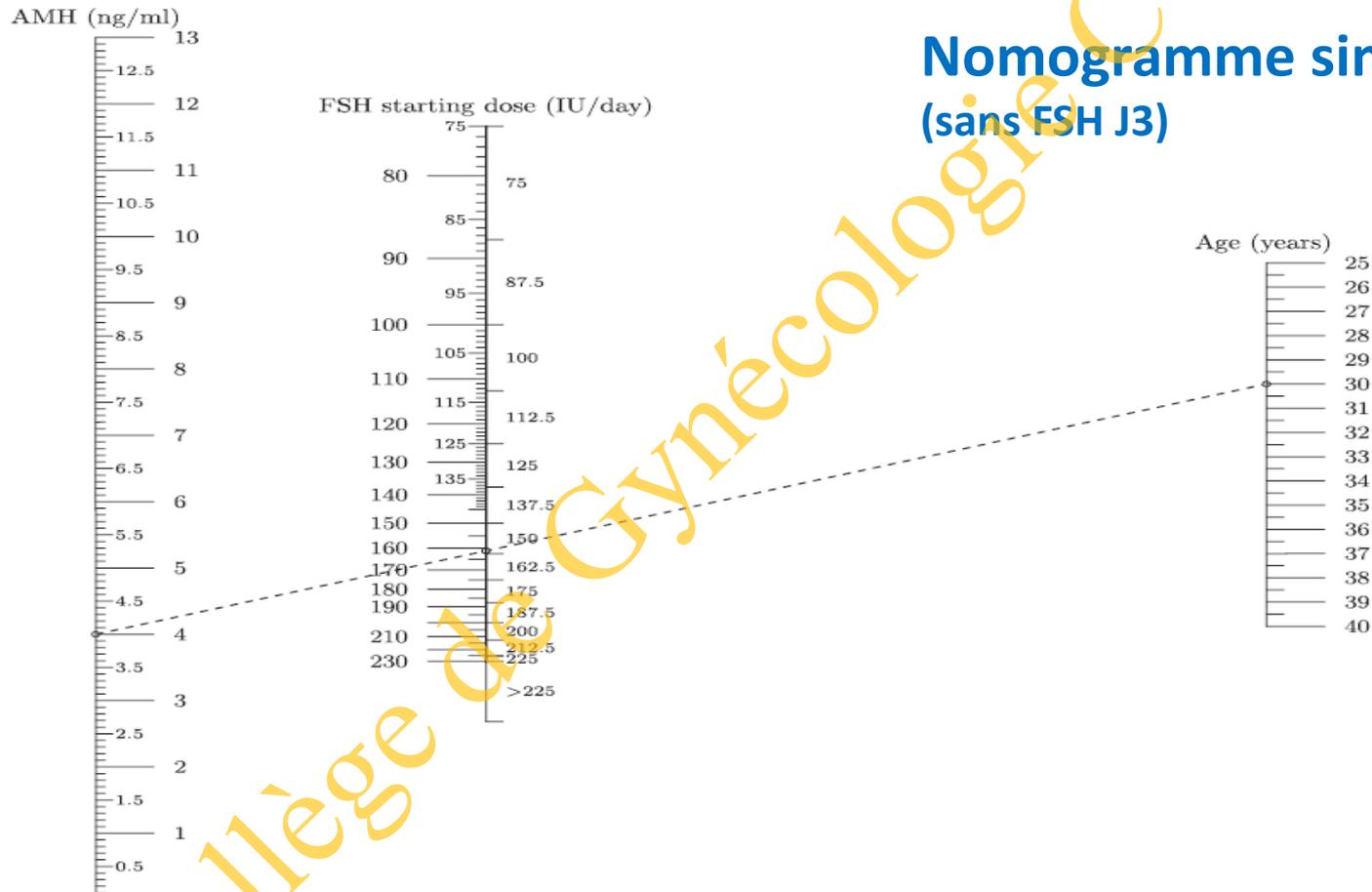
# Modèles prédictifs (3)



Validation interne du nomogramme sur 346 cycles

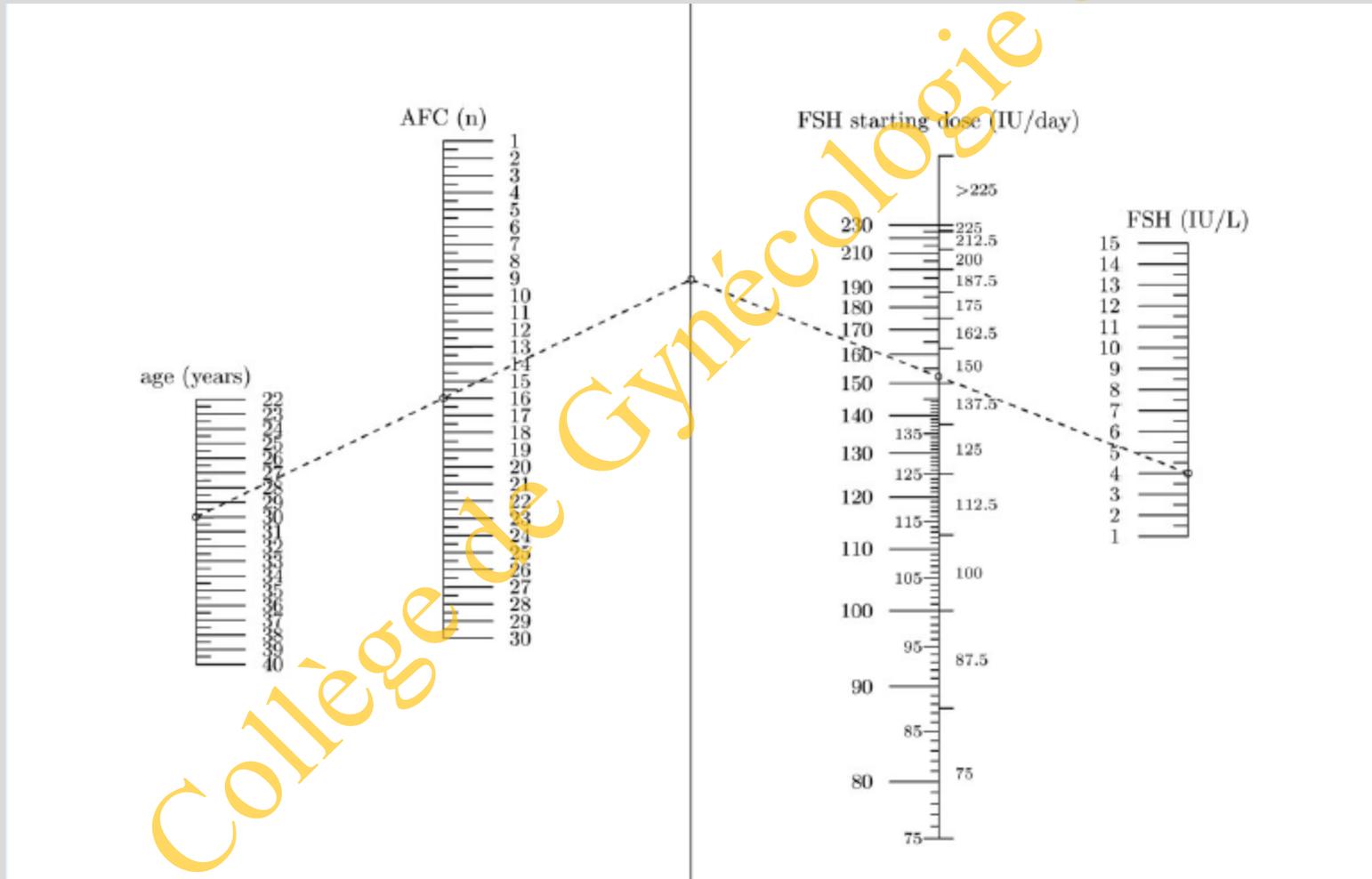
→ 29,7 % : dose de départ < 225 UI

# Modèles prédictifs (3)



# Modèles prédictifs (3)

## Nomogramme utilisant CFA



# Modèles prédictifs

## Evolution des modèles

- **Simplification** pour utilisation facile
- Utilisation des **nouveaux marqueurs** de la réserve ovarienne (AMH)

## Modèles intéressants mais ...

- Tenir compte du **type de protocole**
- Pas adaptables à l'ensemble des centres
- Impact sur la quantité mais sur la **qualité** ?
- Nécessité de **validation externe +++**

# CONCLUSION

---

Principal facteur prédictif: **AGE**

Importance de la réponse à **une stimulation antérieure**



**Facteurs de réponses ne sont pas les facteurs prédictifs de grossesse**

Collège de Gynécologie CVL

---

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**

Collège de Gynécologie CVL