



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

THESE : 2016 / N° 74

**DHEA CHEZ LES INSUFFISANTES OVARIENNES EN
FECONDATION IN VITRO : RESULTATS PRELIMINAIRES
DANS NOTRE CENTRE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

et soutenue publiquement le 26/04/2015

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Clémentine Sciard épouse Gautier

Née à Paris le 13 août 1987

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

| | |
|---|------------------------------------|
| Président | François-Noël GILLY |
| Président du Comité de Coordination | François-Noël GILLY |
| Des Etudes Médicales Directeur Général des Services | Alain HELLEU |
| <u>Secteur Santé</u> | |
| UFR de Médecine Lyon Est Doyen | Jérôme ETIENNE |
| UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux | Doyen : Carole BURILLON |
| Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB) | Directrice : Christine VINCIGUERRA |
| UFR d'Odontologie | Directeur : Denis BOURGEOIS |
| Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR) | Directeur : Yves MATILLON |
| Département de Biologie Humaine | Directrice : Anne-Marie SCHOTT |
| <u>Secteur Sciences et Technologie</u> | |
| UFR de Sciences et Technologies | Directeur : Fabien de MARCHI |
| UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : Yannick VANPOULLE |
| Polytech Lyon | Directeur : Emmanuel PERRIN |
| I.U.T. | Directeur : Christophe VITON |
| Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA) | Directeur : Nicolas LEBOISNE |
| Observatoire de Lyon | Directrice : Isabelle DANIEL |
| Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE) | Directeur : Alain MOUGNIOTTE |

Faculté de Médecine Lyon Est
Liste des enseignants 2015/2016

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

| | | |
|--------------|---------------|--|
| Cochat | Pierre | Pédiatrie |
| Cordier | François | Pneumologie ; addictologie |
| Etienne | Jérôme | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Gouillat | Christian | Chirurgie digestive |
| Guérin | Jean-François | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Mauguière | François | Neurologie |
| Ninet | Jacques | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; |
| addictologie | | |
| Peyramond | Dominique | Maladie infectieuses ; maladies tropicales |
| Philip | Thierry | Cancérologie ; radiothérapie |
| Raudrant | Daniel | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Rudigoz | René-Charles | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

| | | |
|---------------|---------------|---|
| Baverel | Gabriel | Physiologie |
| Blay | Jean-Yves | Cancérologie ; radiothérapie |
| Borson-Chazot | Françoise | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Denis | Philippe | Ophthalmologie |
| Finet | Gérard | Cardiologie |
| Guérin | Claude | Réanimation ; médecine d'urgence |
| Lehot | Jean-Jacques | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Lermusiaux | Patrick | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Martin | Xavier | Urologie |
| Mellier | Georges | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Michallet | Mauricette | Hématologie ; transfusion |
| Miossec | Pierre | Immunologie |
| Morel | Yves | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mornex | Jean-François | Pneumologie ; addictologie |
| Neyret | Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Ninet | Jean | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Ovize | Michel | Physiologie |
| Ponchon | Thierry | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Pugeat | Michel | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Revel | Didier | Radiologie et imagerie médicale |

Rivoire
Thivolet-Bejui
Vandenesch
Zoulim

Michel
Françoise
François
Fabien

Cancérologie ; radiothérapie
Anatomie et cytologie pathologiques
Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

| | | |
|-------------|-----------------|---|
| André-Fouet | Xavier | Cardiologie |
| Barth | Xavier | Chirurgie générale |
| Berthezene | Yves | Radiologie et imagerie médicale |
| Bertrand | Yves | Pédiatrie |
| Beziat | Jean-Luc | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Boillot | Olivier | Chirurgie digestive |
| Braye | Fabienne | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| Breton | Pierre | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Chassard | Dominique | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Chevalier | Philippe | Cardiologie |
| Claris | Olivier | Pédiatrie |
| Colin | Cyrille | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Colombel | Marc | Urologie |
| Cottin | Vincent | Pneumologie ; addictologie |
| D'Amato | Thierry | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| Delahaye | François | Cardiologie |
| Di Fillipo | Sylvie | Cardiologie |
| Disant | François | Oto-rhino-laryngologie |
| Douek | Philippe | Radiologie et imagerie médicale |
| Ducerf | Christian | Chirurgie digestive |
| Dumontet | Charles | Hématologie ; transfusion |
| Durieu | Isabelle | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| Edery | Charles Patrick | Génétique |
| Fauvel | Jean-Pierre | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; |
| Gaucherand | Pascal | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Guenot | Marc | Neurochirurgie |
| Gueyffier | François | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| Guibaud | Laurent | Radiologie et imagerie médicale |
| Herzberg | Guillaume | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Honorat | Jérôme | Neurologie |
| Lachaux | Alain | Pédiatrie |
| Lina | Bruno | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Lina | Gérard | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Mabrut | Jean-Yves | Chirurgie générale |
| Mertens | Patrick | Anatomie |
| Mion | François | Physiologie |
| Morelon | Emmanuel | Néphrologie |
| Moulin | Philippe | Nutrition |
| Négrier | Claude | Hématologie ; transfusion |
| Négrier | Marie-Sylvie | Cancérologie ; radiothérapie |

| | | |
|-----------------|---------------|---|
| Nicolino | Marc | Pédiatrie |
| Nighoghossian | Norbert | Neurologie |
| Obadia | Jean-François | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Picot | Stéphane | Parasitologie et mycologie |
| Rode | Gilles | Médecine physique et de réadaptation |
| Rousson | Robert-Marc | Biochimie et biologie moléculaire |
| Roy | Pascal | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Ruffion | Alain | Urologie |
| Ryvlin | Philippe | Neurologie |
| Scheiber | Christian | Biophysique et médecine nucléaire |
| Schott-Pethelaz | Anne-Marie | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Terra | Jean-Louis | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| Tilikete | Caroline | Physiologie |
| Touraine | Jean-Louis | Néphrologie |
| Truy | Eric | Oto-rhino-laryngologie |
| Turjman | Francis | Radiologie et imagerie médicale |
| Vallée | Bernard | Anatomie |
| Vanhems | Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

| | | |
|--------------|------------|--|
| Allaouchiche | Bernard | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Argaud | Laurent | Réanimation ; médecine d'urgence |
| Aubrun | Frédéric | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Badet | Lionel | Urologie |
| Bessereau | Jean-Louis | Biologie cellulaire |
| Boussel | Loïc | Radiologie et imagerie médicale |
| Calender | Alain | Génétique |
| Charbotel | Barbara | Médecine et santé au travail |
| Chapurlat | Roland | Rhumatologie |
| Cotton | François | Radiologie et imagerie médicale |
| Dalle | Stéphane | Dermato-vénéréologie |
| Dargaud | Yesim | Hématologie ; transfusion |
| Devouassoux | Mojgan | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Dubernard | Gil | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Dumortier | Jérôme | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Fanton | Laurent | Médecine légale |
| Faure | Michel | Dermato-vénéréologie |
| Fellahi | Jean-Luc | Anesthésiologie-réanimation ; urgence |
| Ferry | Tristan | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| Fourneret | Pierre | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| Gillet | Yves | Pédiatrie |
| Girard | Nicolas | Pneumologie |

| | | |
|------------------|-----------------|--|
| Gleizal | Arnaud | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Guyen | Olivier | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Henaine | Roland | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Hot | Arnaud | Médecine interne |
| Huissoud | Cyril | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Jacquin-Courtois | Sophie | Médecine physique et de réadaptation |
| Janier | Marc | Biophysique et médecine nucléaire |
| Javouhey | Etienne | Pédiatrie |
| Juillard | Laurent | Néphrologie |
| Jullien | Denis | Dermato-vénéréologie |
| Kodjikian | Laurent | Ophtalmologie |
| Krolak Salmon | Pierre | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale |
| Lejeune | Hervé | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Merle | Philippe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Michel | Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Monneuse | Olivier | Chirurgie générale |
| Mure | Pierre-Yves | Chirurgie infantile |
| Nataf | Serge | Cytologie et histologie |
| Pignat | Jean-Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| Poncet | Gilles | Chirurgie générale |
| Raverot | Gérald | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Ray-Coquard | Isabelle | Cancérologie ; radiothérapie |
| Richard | Jean-Christophe | Réanimation ; médecine d'urgence |
| Rossetti | Yves | Physiologie |
| Rouvière | Olivier | Radiologie et imagerie médicale |
| Saoud | Mohamed | Psychiatrie d'adultes |
| Schaeffer | Laurent | Biologie cellulaire |
| Souquet | Jean-Christophe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Vukusic | Sandra | Neurologie |
| Wattel | Eric | Hématologie ; transfusion |

Professeur des Universités - Médecine Générale

| | |
|-------------|---------|
| Letrilliart | Laurent |
| Moreau | Alain |

Professeurs associés de Médecine Générale

| | |
|--------|--------|
| Flori | Marie |
| Lainé | Xavier |
| Zerbib | Yves |

Professeurs émérites

| | | |
|------------|-------------|--|
| Chatelain | Pierre | Pédiatrie |
| Bérard | Jérôme | Chirurgie infantile |
| Boulangier | Pierre | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Bozio | André | Cardiologie |
| Chayvialle | Jean-Alain | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Daligand | Liliane | Médecine légale et droit de la santé |
| Descotes | Jacques | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie |
| Droz | Jean-Pierre | Cancérologie ; radiothérapie |
| Floret | Daniel | Pédiatrie |
| Gharib | Claude | Physiologie |
| Itti | Roland | Biophysique et médecine nucléaire |
| Kopp | Nicolas | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Neidhardt | Jean-Pierre | Anatomie |
| Petit | Paul | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Rousset | Bernard | Biologie cellulaire |
| Sindou | Marc | Neurochirurgie |
| Trepo | Christian | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Trouillas | Paul | Neurologie |
| Trouillas | Jacqueline | Cytologie et histologie |
| Viale | Jean-Paul | Réanimation ; médecine d'urgence |

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

| | | |
|-----------------|-------------|--|
| Benchaib | Mehdi | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Bringuier | Pierre-Paul | Cytologie et histologie |
| Davezies | Philippe | Médecine et santé au travail |
| Germain | Michèle | Physiologie |
| Jarraud | Sophie | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Jouvet | Anne | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Le Bars | Didier | Biophysique et médecine nucléaire |
| Normand | Jean-Claude | Médecine et santé au travail |
| Persat | Florence | Parasitologie et mycologie |
| Pharaboz-Joly | Marie-Odile | Biochimie et biologie moléculaire |
| Piaton | Eric | Cytologie et histologie |
| Rigal | Dominique | Hématologie ; transfusion |
| Sappey-Marinier | Dominique | Biophysique et médecine nucléaire |
| Streichenberger | Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Timour-Chah | Quadiri | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| Voiglio | Eric | Anatomie |
| Wallon | Martine | Parasitologie et mycologie |

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

| | | |
|--------------------|----------------|---|
| Ader | Florence | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| Barnoud | Raphaëlle | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Bontemps | Laurence | Biophysique et médecine nucléaire |
| Chalabreysse | Lara | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Charrière | Sybil | Nutrition |
| Collardeau Frachon | Sophie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Cozon | Grégoire | Immunologie |
| Dubourg | Laurence | Physiologie |
| Escuret | Vanessa | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Hervieu | Valérie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Kolopp-Sarda | Marie Nathalie | Immunologie |
| Laurent | Frédéric | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Lesca | Gaëtan | Génétique |
| Maucort Boulch | Delphine | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Meyronet | David | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Peretti | Noel | Nutrition |
| Pina-Jomir | Géraldine | Biophysique et médecine nucléaire |
| Plotton | Ingrid | Biochimie et biologie moléculaire |
| Rabilloud | Muriel | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Ritter | Jacques | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Roman | Sabine | Physiologie |
| Tardy Guidollet | Véronique | Biochimie et biologie moléculaire |
| Tristan | Anne | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Vlaeminck-Guillem | Virginie | Biochimie et biologie moléculaire |

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

| | | |
|----------------|----------------|---|
| Casalegno | Jean-Sébastien | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Chêne | Gautier | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Duclos | Antoine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Phan | Alice | Dermato-vénéréologie |
| Rheims | Sylvain | Neurologie |
| Rimmele | Thomas | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Schluth-Bolard | Caroline | Génétique |
| Simonet | Thomas | Biologie cellulaire |
| Thibault | Hélène | Physiologie |
| Vasiljevic | Alexandre | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Venet | Fabienne | Immunologie |

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière

Marc

Farge

Thierry

Figon

Sophie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Au président du jury

Monsieur le Professeur Bruno Salle,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Vous m'avez transmis votre passion pour la PMA, appris tant de choses dans ce domaine, fait partager vos innombrables connaissances, je vous en remercie. Je suis fière et heureuse de venir travailler à vos côtés pendant deux ans.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Pascal Gaucherand,

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

J'admire votre justesse, votre gentillesse et votre dévouement aux patientes et au service.

Merci de m'avoir accueillie parmi vous au DAN pour ce semestre très enrichissant.

Monsieur le Professeur Hervé Lejeune,

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Vous m'avez fait découvrir l'univers mystérieux de l'infertilité masculine. A vos côtés, j'ai pu élargir mes connaissances dans le domaine de la PMA. Vous m'avez appris à raisonner de manière plus médicale, plus « endocrinologique ». Merci de ce semestre passé à vos côtés.

Madame le Docteur Ingrid Plotton,

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Je ne vous remercierai jamais assez pour l'aide et le soutien que vous m'avez apporté pour rédiger cette thèse. Votre rigueur m'a permis de me dépasser et d'améliorer sans cesse mon travail. Votre gentillesse et votre disponibilité m'ont beaucoup touchées.

A nos maîtres d'internat

Monsieur le Professeur Pascal Gaucherand

Monsieur le Professeur Bruno Salle

Monsieur le Professeur Hervé Lejeune

Monsieur le Professeur Daniel Raudrant

Monsieur le Professeur François Golfier

Monsieur le Professeur Olivier Dupuis

Monsieur le Professeur Georges Mellier

Monsieur le Professeur René Charles Rudigoz

Monsieur le Professeur Gil Dubernard

Madame la Professeur Muriel Doret

Monsieur le Professeur Cyril Huissoud

Au service de médecine de la reproduction

Agnès,

Merci pour ta gentillesse et ta présence à mes côtés pour cette première grossesse. J'admire ta façon de travailler, tu es droite et juste, un vrai modèle.

Madame Lornage,

Merci de m'avoir accueillie dans votre service à deux reprises. Les gynécologues ne seraient rien sans vous !

Aurélie,

Un immense merci pour ton aide et ton soutien à la rédaction de cette thèse. Travailler avec toi est un pur bonheur, tu es douce et apaisante, merci !

Julien,

Merci pour toute l'aide et le soutien que tu m'as apporté pour la réalisation de cette étude ! Merci pour tous tes conseils qui ont largement dépassé l'analyse statistique.

Pernelle,

Mon modèle ! Merci de tout ce que tu m'as appris lors de mon passage dans le service, merci d'être ma carte joker lors de mes remplacements, merci pour tous ces petits cafés partagés dans ton bureau.

Samia,

Merci de m'avoir fait partager votre expérience de la PMA, de donner sans retenue toutes vos recettes, vos petits trucs qui font grimper les résultats !

Aux techniciens et aux biologistes qui nous permettent de faire cette belle spécialité.

A Sophie, Caroline, Elsa, Florence, Maria et Julie qui nous facilitent le quotidien.

Aux secrétaires.

A tous mes cointernes,

Marielle, Lucie, Laurence, Chloé, Nathalie, Hélène, Rachel, Sarah, Anna, Estelle, Charlotte, Marine, Thibaut, Lauriane ; et aux meilleurs de ce dernier stage, Anthony et Bilitis.

A tous mes chefs,

Naoual et Caroline, mes toutes premières chefs, vous aurez toujours une place particulière ! Merci pour tout ce que vous nous avez appris !

Marion, Jean, Paule, Clothilde, Charlotte, Maud, Pernelle, Mélanie, et Pierre Adrien

A l'équipe de Villefranche,

Marine, Juliette, Claire, Elisabeth, Isabelle, Laetitia et toutes les sages femmes. J'ai passé un de mes meilleurs semestres avec vous !

Aux équipes de l'HFME,

A Danièle, merci pour ton incroyable coaching en échographie !

A Mona, merci pour ma première publication réalisée avec et grâce à toi !

A Jérôme, merci pour ta gentillesse, ta disponibilité 24h/24h !

A Laurie et Michèle, et tous les petits cafés partagés dans votre bureau.

A Catherine, merci pour mon premier forceps !

A toutes les sages femmes.

Aux équipes de Lyon Sud avec qui j'ai passé ma première année d'internat.

Aux équipes de la Croix Rousse, merci pour ce semestre passé à vos côtés.

A Jean Baptiste, merci pour ton aide informatique.

A ma famille,

A Thomas,

Je te remercie de ta présence, de ton soutien et de ta compréhension pendant ces années d'internat. Tu m'as permis de m'évader quotidiennement en dehors du milieu médical, la vie avec toi est un vrai bonheur. Je t'aime. A notre petit Basile et à ceux qui suivront.

A mes parents,

Merci de votre aide, de votre soutien pendant ces longues années d'études. Vous avez été un appui solide durant ce parcours exigeant. Si j'arrive aujourd'hui à tout ça c'est aussi grâce à vous, MERCI !

A mes frères et sœur,

Nous avons la chance de très bien nous entendre et d'être proches. Les moments que je passe avec vous sont toujours plein de rires et de joie.

A ma belle famille,

Merci de votre accueil dans cette belle et heureuse famille! Je suis très heureuse d'en faire partie. Merci de tout ce que vous faites pour nous.

A mes grands parents et beaux grands parents,

Merci de votre présence, gentillesse et générosité.

A Geoffroy,

Merci de m'avoir fait réciter mes cours de P1, merci pour ces chouettes moments partagés.

A tous mes oncles et tantes, à mes cousins.

ABREVIATIONS

AMH : Anti mullerian hormone

AFC : Antral follicle count

CFA : Compte folliculaire antral

DHEA: Déhydroépiandrostérone

E2: œstradiol

FSH: Follicle stimulating hormone

FCS: Fausse couche spontanée

GnRH : Gonadotropin releasing hormone

hCG : Human chorionic gonadotropin

ICSI : Intra-cytoplasmic sperm injection

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

PMA : Procréation médicalement assistée

POR : Poor ovarian responder

RR : Risque relatif

Sommaire

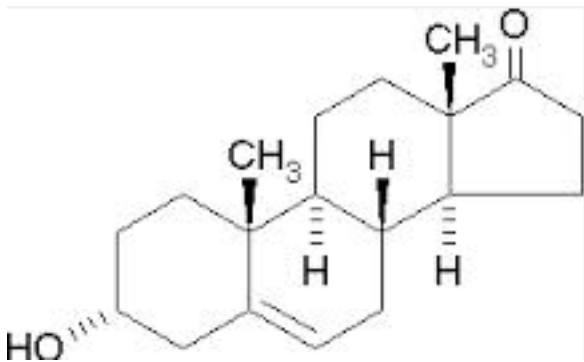
| | |
|---|-----------|
| I. DHEA ET MAUVAISES REPONDEUSES..... | 19 |
| A. DHEA..... | 19 |
| B. MAUVAISES REPONDEUSES..... | 23 |
| C. DHEA CHEZ LES MAUVAISES REPONDEUSES, REVUE DE LA LITTERATURE..... | 25 |
| II. ETUDE..... | 30 |
| A. JUSTIFICATION DE L'ETUDE..... | 30 |
| B. ARTICLE ACCEPTÉ DANS LA REVUE OPEN ACCESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS : PRELIMINARY RESULTS OF DHEA IN POOR RESPONDERS IN IVF..... | 31 |
| Résumé..... | 32 |
| Abstract..... | 33 |
| Introduction..... | 34 |
| Materials and methods..... | 36 |
| Results..... | 38 |
| Discussion..... | 41 |
| Conclusion..... | 44 |
| III. CONCLUSION..... | 45 |

I. DHEA ET MAUVAISES REPONDEUSES

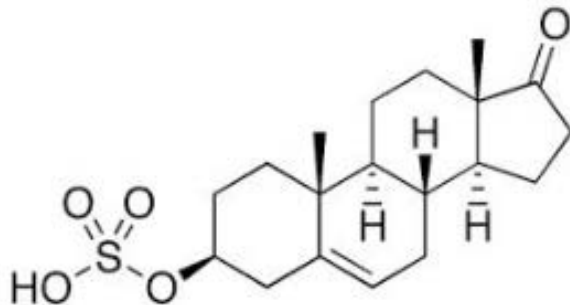
A. DHEA

La DHEA ou déhydroépiandrostérone est une hormone stéroïde, synthétisée d'une part par la zone réticulée du cortex de la glande surrénale sous le contrôle de l'ACTH et d'autre part par les cellules de la thèque ovarienne après une stimulation des cellules de la granulosa par la FSH. Elle porte 19 atomes de carbone et appartient à la famille des androgènes. La DHEA existe sous deux formes: la forme libre DHEA et la forme sulfoconjuguée DHEA-S (sulfatation sur le OH en position 3) qui sont en inter conversion métabolique réversible permanente. La forme active est la DHEA non sulfatée, la forme de stockage la DHEA sulfatée.

50% de la production de DHEA provient des surrénales, 30% du catabolisme de la DHEA-S et 20% de la thèque ovarienne.

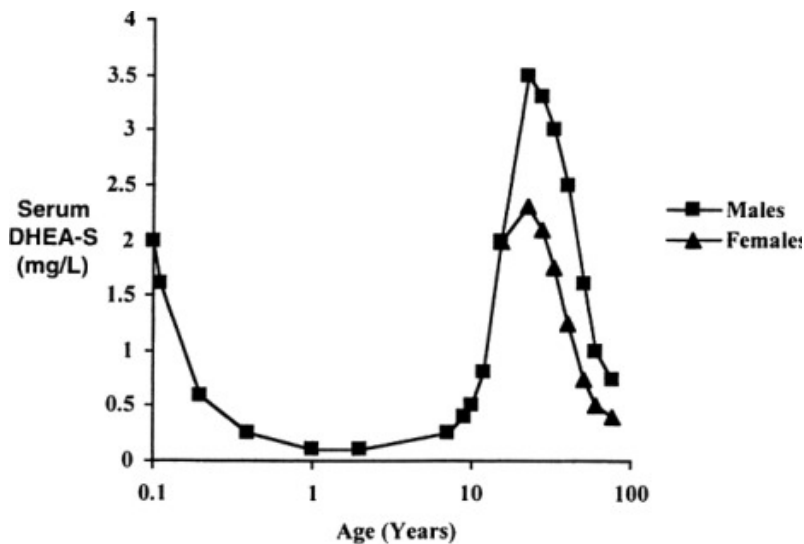


Formule de la molécule de DHEA



Formule de la molécule de DHEA S

A l'âge adulte, les concentrations de DHEA varient selon un rythme nyctéméral avec un maximum le matin, à l'instar du cortisol et autres stéroïdes surrénaliens. Ce rythme nyctéméral disparaît avec le vieillissement. La concentration plasmatique de la DHEA et DHEA-S varient au cours de la vie: elle est très importante pendant la vie fœtale, diminue après la naissance lors de l'involution de la surrénale, est très basse jusqu'à 7-8ans, augmente de nouveau lors de l'adolescence et diminue à partir de 30-40ans [1].



The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders – Miller et al, 2011 [1]

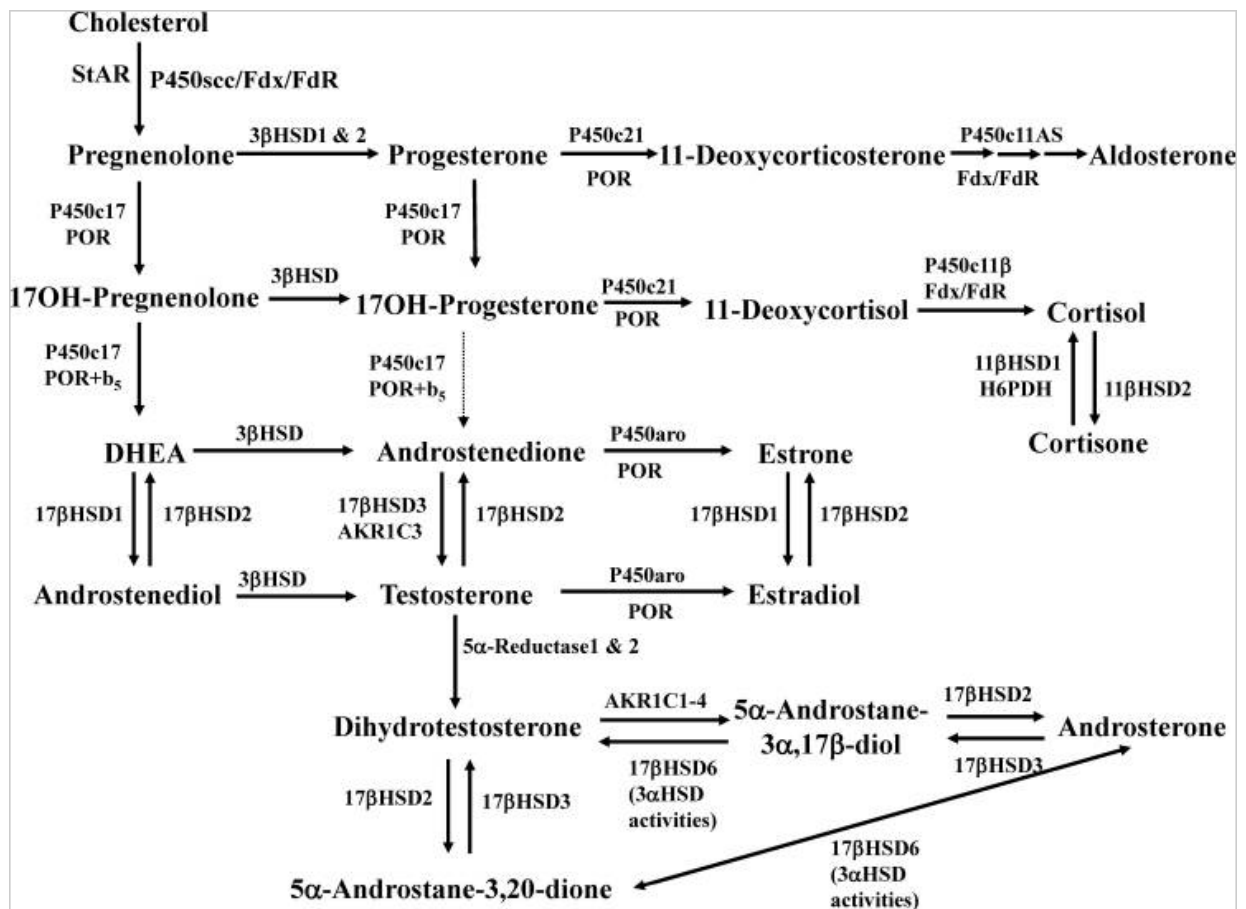
La DHEA intervient comme substrat intermédiaire dans la synthèse des stéroïdes sexuels à partir du cholestérol au niveau du tissu ovarien. Celui-ci comporte deux types de cellules : les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa. Ces dernières n'étant pas vascularisées, le cholestérol est amené par voie sanguine au niveau des cellules de la thèque. Il est ensuite transporté dans des mitochondries vers les cellules de la granulosa grâce à la protéine STAR. Il est alors transformé en leur sein en pregnénolone par les enzymes du cytochrome P450 SCC. La FSH et la LH stimulent la sécrétion de cAMP qui accentue la production de ces enzymes. La stéroïdogénèse ovarienne est donc initiée dans les cellules de la granulosa sous l'influence de la FSH et LH.

La pregnénolone doit ensuite être transformée en 17-hydroxyl-pregnenolone puis en DHEA par l'enzyme du cytochrome p450c17 ou enzyme 17 alpha-hydroxylase. Cette enzyme n'est présente que dans les cellules de la thèque. La pregnénolone diffuse donc dans les cellules de la thèque adjacente.

La DHEA est ensuite convertie en androstenedione grâce à l'enzyme 3B-hydroxystéroïde-2-deshydrogénase (3bHSD2).

L'androstenedione a plusieurs devenir: elle est

- soit sécrétée directement dans le plasma.
- soit convertie en testostérone au sein de la cellule thécale.
- soit diffusée dans les cellules de la granulosa où elle est convertie en estrone puis œstradiol grâce à l'aromatase 450.



The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders, Miller et al [1]

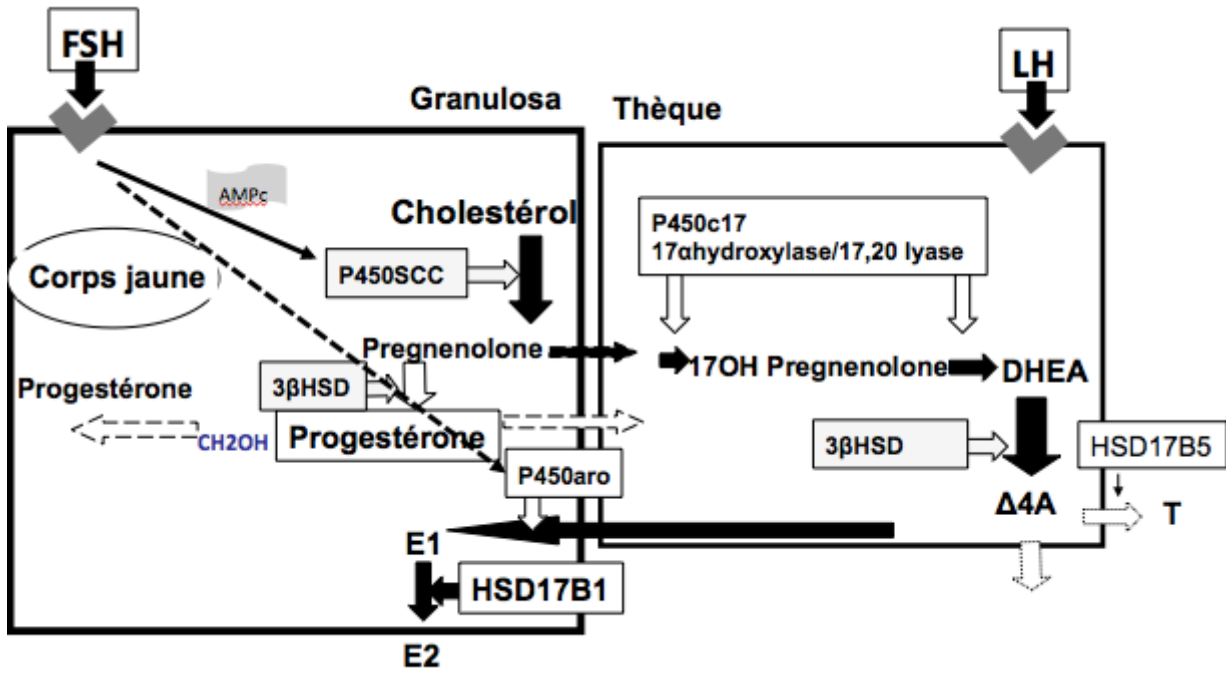


Schéma de la stéroïdogénèse ovarienne – Dr Plotton

B. MAUVAISES REPONDEUSES

Les patientes dites "mauvaises répondeuses" sont des patientes avec une réserve ovarienne diminuée, dont on peut prédire ou dont on a constaté une mauvaise réponse ovocytaire lors d'une stimulation ovarienne. Jusqu'en 2011, il n'existait aucune définition précise de ces patientes, expliquant une grande hétérogénéité de population dans les diverses études. En 2011, l'ESHRE a défini les critères de Bologne, permettant d'homogénéiser ce groupe de patientes [2]. Deux des trois critères suivants sont nécessaires:

- i. âge maternel > 40ans ou présence d'un facteur de risque d'insuffisance ovarienne*
- ii. une précédente mauvaise réponse à un protocole de stimulation (≤ 3 ovocytes avec un protocole de stimulation conventionnel**)
- iii. un marqueur de réserve ovarienne anormal: CFA < 5-7 follicules ou AMH < 0.5-1.1ng/mL

Deux épisodes de mauvaise réponse après une stimulation maximale suffisent pour définir la patiente comme mauvaise répondeuse en l'absence d'âge maternel avancé ou de marqueur anormal de réserve ovarienne.

*Parmi les facteurs de risque d'insuffisance ovarienne, on note un antécédent d'appendicite compliqué, d'endométriose, de chirurgie ovarienne, de radiothérapie pelvienne, de chimiothérapie, de maladie auto immune systémique. Soit tout évènement susceptible de diminuer la réserve ovarienne.

**Le protocole est dit conventionnel s'il utilise plus de 150UI de gonadotrophines.

Plusieurs critiques ont été émises quant à ces critères:

- Les critères prennent en compte la quantité ovocytaire faible chez les mauvaises répondeuse mais ils n'incluent pas de critère qualitatif. Ils ne s'intéressent pas au mécanisme de l'insuffisance ovarienne, qui peut avoir différents impacts sur la qualité ovocytaire [3].
- La revue de la littérature réalisée par La Marca et al a montré que le seuil d'AMH le plus spécifique et sensible pour prédire une mauvaise réponse ovarienne à la

stimulation était un taux inférieur à 0,7-1,3ng/ml [4]. Ferraretti et al confirment que ce taux devrait être utilisé à la place de celui recommandé initialement dans les critères de 2011[5].

- Les facteurs de risque d'insuffisance ovarienne évoqués sont brièvement mentionnés et ne sont pas clairement définis [6]. Ferraretti et al admettent que les facteurs de risque doivent être révisés afin de définir une liste complète remise à jour [5].
- Les critères de Bologne incluent des catégories de patientes avec un pronostic de grossesse différent qui pourraient inclure des biais dans les essais clinique [7]. Ferraretti et al ont rappelé que le but de ces critères était d'identifier les patientes avec une réserve ovarienne réduite et non pas avec un pronostic de grossesse similaire [5].

Ces critères ne sont pas parfait et nécessitent certainement une révision. Néanmoins, les critères de Bologne restent pour le moment le meilleur moyen d'identifier de manière simple et reproductible les patientes avec la plus grande probabilité de réserve ovarienne diminuée.

La prévalence des mauvaises répondeuses en PMA est élevée, entre 5,6 et 18% dans la littérature, selon les critères choisis et pose un vrai problème de prise en charge.

La stimulation ovarienne de ces patientes conduit le plus souvent à l'obtention de peu d'ovocytes et/ou à des ovocytes de mauvaise qualité compromettant les chances de grossesse (entre 2 et 4% [8], contre 20 à 24% en moyenne dans les différents centres selon les résultats de l'Agence de Biomédecine en 2012 [9]).

L'objectif chez ces patientes est donc de trouver un traitement améliorant la quantité mais surtout la qualité des ovocytes ponctionnés afin d'améliorer la qualité embryonnaire et par conséquent les chances de grossesse. Depuis de nombreuses années, plusieurs traitements adjuvants ont été testés: testostérone, létrozole, aspirine à faible dose, arginine, antagonistes [10–13]. Plusieurs protocoles ont été évalués : agonistes versus antagonistes, fortes doses de FSH, protocoles flare up [14–17]. Aucun n'a montré la preuve d'une efficacité et tous ont été abandonnés.

C. DHEA CHEZ LES MAUVAISES REPONDEUSES, REVUE DE LA LITTERATURE (TABLEAU 1)

La première équipe à étudier la DHEA en fécondation in vitro est celle de Casson en 2000 [18]. Ils ont testé l'apport quotidien de DHEA chez cinq patientes entre 35 et 40 ans ayant eu une mauvaise réponse ovarienne à la dernière stimulation. Ils ont montré une augmentation du pic d'œstradiol, une augmentation du taux de DHEA-S, de testostérone et du nombre d'ovocytes ponctionnés. Ils ont observé une grossesse gémellaire.

Barad et al ont montré en 2005, de manière fortuite, un effet spectaculaire de la DHEA chez une patiente de 41ans, voulant cryo-conserver ses ovocytes pour préservation de sa fertilité ultérieure [19]. La patiente s'est auto-médiquée quotidiennement avec de la DHEA et a vu son taux d'ovocytes ponctionnés et d'embryons congelés augmenter de manière significative au fur et à mesure des cycles de stimulations (linear trend, F=102, df 1, p<0,001). A la 9ème stimulation, 17 ovocytes ont été ponctionnés et 16 embryons congelés contre 3 à la première stimulation.

Depuis, plusieurs études ont été réalisées avec des résultats divergents.

En 2006, Barad et Gleicher ont comparé des cycles de stimulation avant et après traitement par DHEA chez 25 patientes [20]. Ils ont montré une augmentation significative du nombre d'ovocytes ponctionnés, du taux de fécondation, du nombre d'embryons à J3 et d'embryons transférés et une diminution du taux d'annulation de cycle de stimulation.

En 2009, Sonmezer et al ont effectué le même schéma d'étude sur 19 patientes avec des résultats similaires [21]. Ils ont montré en plus une augmentation du taux de grossesse par patiente de 10 à 44%. Au moment de la rédaction de l'article, deux patientes avaient accouché, six étaient enceintes : une était à plus de 12SA, deux à plus de 20SA, trois à plus de 30SA et une patiente avait eu une fausse couche spontanée à 9SA.

L'équipe de Gleicher a étudié la relation entre la DHEA et le taux de fausses couches. En 2009, les auteurs ont démontré une réduction du taux de fausse couche après deux mois de supplémentation par DHEA [22]. La réduction était plus marquée chez les patientes de moins de 35 ans. En 2010, ils ont montré que la supplémentation par DHEA réduisait de

manière significative le nombre et pourcentage d'aneuploïdie au sein des embryons, ce qui expliquerait la diminution du taux de fausse couche [23].

En 2014, Zangmo et al ont montré un effet bénéfique de la DHEA sur le nombre d'ovocytes ponctionnés, d'ovocytes mûrs, d'ovocytes fécondés, d'embryons grade 1, et d'embryons transférés sur 50 patientes mauvaises répondeuses [24].

Il existe uniquement trois essais contrôlés randomisés, réalisés par Wisner en 2010, Yeung en 2014 et Kara, également en 2014. Wisner et al ont montré une augmentation significative du taux d'accouchement après deux cycles de stimulations sous DHEA : 4% dans le groupe contrôle versus 23% dans le groupe traité (p 0,05) [25]. Yeung et al, au contraire, ont montré qu'il n'existait pas de différence significative sur le taux de grossesse (18,8% versus 25% ; p 0,38) malgré un taux significativement plus élevé d'embryons de bonne qualité dans le groupe traité au préalable par DHEA [26]. Kara et al n'ont pas montré de différence significative dans le nombre d'ovocytes ponctionnés ou le taux de grossesses malgré un nombre important de patientes incluses (208 patientes) [27]. Les critères choisis pour définir les patientes dites "mauvaises répondeuses" n'étaient pas homogènes et les modalités de prises différentes (75mg en une prise versus 25mg 3fois par jour).

Deux études de 2014 ont utilisé les critères de Bologne, précédemment décrits, avec des résultats également divergents. Vlahos et al, comparant 48 mauvaises répondeuses à 113 contrôles, n'ont pas montré de différence statistiquement significative dans le taux de grossesse, d'annulation de cycle, de dose de gonadotrophines utilisées ni dans la durée de stimulation [28]. Jirge et al ont comparé 31 mauvaises répondeuses avant et après traitement par DHEA. Ils retrouvent une augmentation significative du nombre d'ovocytes ponctionnés, d'embryons de grade 1 et du taux de grossesse [29].

Une méta-analyse a été publiée en 2013 par l'équipe de Narkwichian, incluant trois essais dont celui de Wisner. Les auteurs ne retrouvent pas de différence statistiquement significative du taux de grossesse malgré un taux plus élevé dans le groupe DHEA (RR 1,87 - IC {0,96-3,64} p 0,07). Ils concluent à une tendance d'un effet positif de la DHEA sur le taux de grossesse avec un manque de significativité lié à un trop petit échantillon de patientes [30].

Tableau 1 : revue de la littérature – DHEA chez les mauvaises répondeuses en fécondation in vitro

| Auteurs, revue et année | Type d'étude | Intervention | Patientes | Résultats | Protocole |
|--|--|-------------------------|--|--|--|
| Casson, 2000, human reprod [18] | série de 5cas | 80mg/j de DHEA | 5 POR (<41ans, FSH J3 >20, infertilité inexpliquée, moins de 3ovocytes à la dernière ponction) | 1 grossesse gémellaire | |
| Barad, 2005, fertil steril [19] | case report 1cas | 75mg/j de DHEA | 43ans, automédication par DHEA après le 1er cycle | 1er cycle: 3ovocytes -> 17 au 9ème cycle avec 17 embryons | |
| Barad, 2006, human reprod [20] | self control: avant et après DHEA | 25mg * 3/jour | 25patientes: moins de 4ovo à la dernière ponction, et peu d'emb de bonne qualité | 1,04 ovo de plus = 4,4+-0,5 vs 3,4+-0,5 (p<0,05) plus d'ovo fécondés = 3+-0,5 vs 1,4+-0,3 (p<0,001) plus d'emb J3 = 4,7+-0,5 vs 3,4+-0,4 (p<0,001) plus d'emb transférés = 2,4+-0,5 vs 1,4+-0,5 (p 0,005) moins d'annulation de cycle = 4 vs 32% (p 0,02) | leuprolide puis FSH et hMG |
| Barad, 2007 [31] | analyse rétrospective d'une cohorte | 75mg/j pendant 4mois | POA: FSH > 12 et E2>75ng/ml groupe DHEA: 89 patientes groupe contrôle: 101 patientes | moins d'ovo ponctionnés = 3,9+-0,4 vs 5,8+-0,5 (p<0,01) moins d'emb J3 = 2,4+-0,3 vs 3,5+-0,2 (p<0,05) moins d'emb transférés = 2,1+-0,2 vs 2,7+-0,2 (p<0,05) Ppus de grossesse clinique = 28,1% vs 10,9% (p<0,01): 50% obtenues spontanément | agoniste microdose flare up FSH et hMG |
| Sonmezer, 2009, reprod biomed [21] | self control: avant et après DHEA | 25mg * 3/jour | 19 patientes: annulation ou moins de 4 ovo à la dernière ponction | plus de foll > 17mm = 3+- 0,7 vs 1,9+- 1,3 (p<0,05) plus d'ovo mûrs = 4+-1,8 vs 2,1+-1,8 (p<0,05) plus d'emb J2 top qualité = 2,2+-0,8 vs 1,3+-1,1 (p<0,05) moins d'annulation de cycle = 5,3 vs 42% (p<0,01) Ppus de grossesse par patiente = 47,4% vs 10,5% (p<0,01) | protocole antagoniste FSH + hMG |
| Gleicher, 2009, reprod biol and endocrinol [22] | comparaison taux de FCS des patientes traitées par DHEA au registre national | 25mg * 3/jour | 73 patientes > 40ans ou <40ans avec FSH >10 ou <4ovo à la dernière ponction | moins de FCS après DHEA: -15,7% <35ans -60,8% entre 35 et 37ans -31,6 % entre 38 et 40ans -45,3% entre 41 et 42 ans -50,1% >42ans (p = 0,04) | |

| Auteurs, revue et année | Type d'étude | Intervention | Patientes | Résultats | Protocole |
|---|--|---------------------------|---|---|------------------------------------|
| Gleicher, 2010, reprod biol and endocrinol [23] | étude cas témoins | 25mg * 3/jour | 22 POR: FSH > +2DS ou AMH < -2DS pour l'âge | moins d'emb aneuploïde: 2,8+-2,5 vs 4,5+-3,1 (p=0,03) moins de taux d'aneuploïdie: 38,2+-24,4 vs 61+-22,4 (p<0,001) | protocole antagoniste hMG |
| Wiser, 2010, reprod biol and endocrinol [25] | Essai contrôlé randomisé | 75mg/j | Patientes <42ans avec une mauvaise réponse à la dernière stimulation: annulation pour mauvaise réponse, < 5ovo ponctionnés ou emb de mauvaise qualité => 17 groupe DHEA vs 16 placebo | après un cycle: pas de différence significative après 2cycles: pas de différence dans les caractéristiques de la stimulation, de la ponction mais plus de grossesses cliniques: 26,9 vs 12% (p=0,07) et plus de naissances vivantes: 23,1 vs 4% (p=0,05) | Protocole long agoniste FSH + LH |
| Fusi, 2013, gynecol endocrinol [32] | self control | 25mg * 3/jour | 39 patientes >40ans avec moins de 4ovo à la dernière ponction | ovo ponctionnés idem: 5,11+- 2,78 vs 5,36+- 4,04 Taux de grossesse clinique: 5% vs 2% Taux de FCS: 1% vs 2% | |
| Hyman, 2013, Eur J Obstet gynecol reprod biol [33] | étude prospective | 75mg/j | 43 patientes: <4ovo à la dernière ponction, <45ans, FSH J3<20, BMI entre 20 et 27 | augmentation du pic d'E2 de 2607 à 4717 (p=0,0005) plus de foll>15mm = 4,5+-3,1 vs 2,7+-1,6 (p=0,004) plus d'ovo ponctionnés = 4,4+-3,2 vs 1,9+-1,2 (p<0,001) plus d'ovo murs = 3,2+-2,2 vs 1,6+-1,1 (p=0,0004) plus d'emb transférés = 2 vs 0,85 (p=0,0006) taux de grossesse 31% et d'accouchement 19% par cycle | Protocole long agoniste FSH ou hMG |
| Singh, 2013, gynecol endocrinol [34] | étude prospective self control avant et après DHEA | 25mg * 3/jour | 30 patientes avec un antécédent de pauvre réponse ovarienne à la stimulation | augmentation du taux d'E2 jour HCG (p<0,05) diminution FSH J2 (p<0,05) taux de grossesse 16,5% | |
| Poli, 2014, clin exp obstet gynecol [35] | étude prospective self control avant et après DHEA | 75mg/j au moins 8semaines | 29 patientes avec une réserve ovarienne diminuée et une mauvaise réponse aux stimulations antérieures | plus d'ovo ponctionnés = xxx (p<0,01) plus d'ovo murs = xxx (p=0,02) moins d'annulation de cycle= xxx (p=0,03) augmentation non significative du nombre d'emb et de grossesse | |

| Auteurs, revue et année | Type d'étude | Intervention | Patientes | Résultats | Protocole |
|--|--|---|---|--|---|
| Vlahos, 2014, reprod biomed [28] | étude de cohorte prospective | 25mg * 3/jour pendant 12semaines | 48 POR selon les critères de Bologne + 113 contrôles | pas de différence significative sur le taux de grossesse, d'annulation de cycle, sur la dose totale de gonadotrophine, ou sur la durée de la stimulation | protocole antagoniste FSH + LH |
| Yeung, 2014, fertil steril [26] | essai contrôlé randomisé | 25mg * 3/jour ou placebo pendant 12semaines | 32 patientes <40ans, infertilité >1an et CFA <5 16 dans chaque bras | pas de différence significative sur: le taux de grossesse= 18,8% vs 25% (p=0,38) le taux de FCS = 0 vs 12,5% (p=0,32) le nombre d'ovo ponctionnés = 3 vs 2,5 (p=0,186) le nombre d'emb obtenus = 3 vs 1 (p=0,169) le nombre d'emb transférés = 2 vs 1 (p=0,2) la dose de gonadotrophine = 3947 vs 5101UI (p=0,347) => augmentation mais non significative | protocole antagoniste hMG 450UI 2jours puis 300UI |
| Jirge, 2014, human reprod [29] | étude prospective self control: avant après DHEA | 25mg * 3/jour pendant 2mois | 31 POR selon les critères de Bologne | plus d'ovo ponctionnés = 5,9+-0,68 vs 2,73+-0,24 p<0,001) plus d'ovo mûrs = 4,45+-0,47 vs 2,09+-0,26 (p=0,0001) plus d'emb obtenus = 3,65+-0,49 vs 2+-0,27 (p<0,001) plus de naissances vivantes: 5 vs 0 (p=0,012) pas de différence dans la durée ou dose de stimulation, dans le taux d'annulation de cycle | antagonist protocol hMG |
| Zangmo, 2014, Reprod biomed [24] | étude de cohorte prospective | 25mg * 3/jour pendant 4mois | 50 patientes: <42ans, <5ovo à la dernière ponction, FSH J2 entre 10 et 20 | statistiquement plus d'ovo ponctionnés, d'ovo murs, d'embryons obtenus et transférés que ce soit dans le groupe des plus ou moins de 35ans Pas de différence significative sur les caractéristiques de stimulation. | 30 protocoles agoniste and 20 antagoniste |
| Kara, 2014, eur journal of obtet and gynecol [27] | essai contrôlé randomisé | 75mg/j pendant 12semaines ou rien | 208 patientes: AMH <1ng/ml ou à J2 FSH>15 et CFA<4 | ovo ponctionnés = 5,74+-3,69 vs 5,35+-3,45 (p=0,44) ovo mûrs = 4,02+-2,40 vs 3,97+-2,63 (p=0,85) E2 le jour de l'HCG = 1632 vs 2025 (p=0,17) taux de grossesse clinique = 32 vs 33% (p=0,88) | agoniste microdose flare |

emb : embryon
foll : follicule
ovo : ovocyte

II. ETUDE

A. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La DHEA intervient de façon évidente dans la synthèse de l'œstradiol au niveau ovarien et sa production diminue avec l'âge. Cette hormone appartenant à la famille des androgènes favoriserait le recrutement, l'initiation de la croissance folliculaire et la maturation ovocytaire, et diminuerait le taux d'atrésie folliculaire [34]. Elle diminuerait également le stress oxydatif intra cellulaire [36].

L'hypothèse de l'utilisation de DHEA en fécondation in vitro est donc à la fois d'augmenter la production d'œstradiol pour améliorer l'environnement local et donc la qualité des ovocytes et d'augmenter la quantité ovocytaire en diminuant l'atrésie folliculaire [37].

De nombreux pays utilisent maintenant la DHEA en traitement adjuvant chez ces patientes mauvaises répondeuses sans réel bénéfice démontré. En 2014, une étude a été menée sur 196 centres dans le monde, étudiant les pratiques de chacun. 25,6% des centres étudiés utilisaient de la DHEA chez les mauvaises répondeuses, en commençant pour la grande majorité, trois mois avant le début du protocole de stimulation ovarienne. Depuis deux ans, les praticiens de notre centre de Médecine de la reproduction à l'Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon prescrivent également cette hormone à la dose de 75mg par jour en une prise le matin, au moins deux mois avant la ponction ovarienne.

Les controverses mentionnées plus haut nous ont incitées à souhaiter mettre en place une étude prospective randomisée contrôlée en double aveugle sur un plus grand effectif afin d'évaluer le réel bénéfice apporté à ces patientes. Nous avons au préalable mené une étude préliminaire rétrospective sur 2013 et 2014 afin d'évaluer nos pratiques.

B. ARTICLE ACCEPTÉ DANS LA REVUE OPEN ACCESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS: PRELIMINARY RESULTS OF DHEA IN POOR RESPONDERS IN IVF

Authors:

C.Sciard (1,2), J.Berthiller (3), A.Brosse (1), H.Lejeune (1), I.Plotton (1,4), B.Salle (1).

Affiliations :

(1) Department of medically assisted procreation of the university hospital of Lyon, Female Mother Hospital, East Hospital Group, Bron, France

(2) Claude Bernard University, Rockefeller, Lyon, France

(3) EPICIME (Epidemiology, Pharmacology, Clinical Research, Medical Information, Mother-Child), Bron, France

(4) Endocrinology laboratory of the university hospital of Lyon, Female Mother Hospital, East Hospital Group, Bron, France

Résumé

Objectif : La déhydroépiandrostérone (DHEA) a précédemment été rapportée comme améliorant la réponse ovarienne en fécondation in vitro (FIV) chez les mauvaises répondeuses mais son effet demeure incertain. Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de la DHEA administrée dans notre service les mois avant la ponction ovarienne chez nos patientes dites « mauvaises répondeuses », avant la mise en place d'un futur essai contrôlé randomisé.

Modèle de l'étude : Il s'agit d'une étude rétrospective, recensant une cohorte d'exposé – non exposés à la DHEA.

Patient(e)s : 224 patientes avec une AMH inférieure à 1,6ng/ml ayant eu une FIV avec un protocole court antagoniste associant de la FSH et LH recombinante ont été incluses pour un total de 327 cycles. 176 patientes ont été traitées par DHEA, 151 n'ont pas été traitées.

Intervention(s) : aucune

Critère(s) de jugement : taux d'annulation de cycle, besoins en gonadotrophines, œstradiol à J6 de stimulation, nombre d'ovocytes ponctionnés, d'ovocytes mûrs, de blastocystes obtenus, d'embryons transférés, taux de grossesse clinique et taux de fausse couche.

Résultats : Le taux d'annulation de cycle de stimulation pour réponse insuffisante était significativement plus important dans le groupe sans DHEA (29,8% versus 13,1%, $p=0,002$). Les besoins en gonadotrophines, le taux d'œstradiol à J6, le nombre d'ovocytes ponctionnés, d'ovocytes murs, de blastocystes ou d'embryons congelés n'était pas différent entre les deux groupes. Le taux de grossesse clinique par patiente incluse était de 17,1% dans le groupe DHEA et de 8,6% dans le groupe non traité ($p=0,02$).

Conclusion : La DHEA semble améliorer le taux de grossesse en diminuant le taux d'annulation de cycle.

Mots clés : DHEA, mauvaises répondeuses, FIV

Abstract

Objective: Dehydroepiandrosterone (DHEA) has been previously reported to improve ovarian response in IVF for poor responders. Its effect remains uncertain. The purpose of this study was to evaluate the effect of DHEA given during two years in our unit, before the beginning of a future randomized controlled trial.

Design: Cohort of exposed and non-exposed DHEA study.

Patient(s): 224 patients with AMH under 1,6ng/ml undergoing IVF with a short antagonist protocol adding FSH and LH rec were enrolled for 327 IVF cycles. 176 patients had been treated with DHEA before IVF, 151 had not.

Intervention(s): none.

Main Outcome Measure(s): cancellation cycle rate, amount of gonadotrophins used, estradiol level on day six of stimulation, number of oocytes retrieved, metaphase II oocytes, blastocysts and frozen embryos, clinical pregnancy rate and miscarriage rate.

Results: The cancellation rate was significantly higher in the group without DHEA (29.8% versus 13.1%, $p=0.002$). The amount of gonadotrophins used for stimulation, the estradiol level on day six of stimulation, the number of oocytes retrieved, metaphase II oocytes, blastocysts, frozen embryos and miscarriage rate was not different in both groups. The clinical pregnancy rate per included patient in the DHEA group was 17.1% versus 8.6% in the non-treated group ($p=0.02$)

Conclusion: DHEA appears to improve clinical pregnancy rate by decreasing the cancellation rate.

Key words

DHEA, IVF, poor responders

Introduction

Poor ovarian response (POR) represents a significant challenge in assisted reproduction. It is encountered in 5 to 18% of women undergoing in vitro fertilization (IVF) [36,38]. It is increasing because of the delay to the first pregnancy: about 26,5 years old in 1977, between 29 and 31 in 2009 in most of European countries [30]. Patient with POR have very low successful pregnancy rate: 2 to 18%, depending on maternal age and number of oocytes retrieved [39]. Less oocytes are collected, lower is the pregnancy rate.

Over the years, many adjuvant therapies or protocols have been tested for POR to improve clinical pregnancy rate such as gonadotrophins-releasing hormone (GnRH) flare protocols, high dose of gonadotrophins, antagonist protocol, arginine, testosterone, letrozole, luteal estradiol, or low dose of aspirin [10–17,40,41]. A recent study showed that addition of r-LH to r-FSH increased pregnancy rate in POR patients [42]. The Cochrane review has conclude that adjuvant therapy offered no clear benefit and could not be recommended [43].

Idea that dehydroepiandrosterone (DHEA) could be an adjuvant therapy appeared in 2000 with Casson et al [18]. DHEA is an endogenous steroid synthesized by the adrenocortical reticularis zone and ovarian theca cells [44]. It is converted into androstenedione and estrone, the source of testosterone and estradiol according to the two cell theory [45,46]. This hormone circulates in high amount before menopause with a peak at the age of 20years and decreases progressively with age [47].

Its mechanism of action on the ovary remains hypothetic. Different hypothesis have been described over the years. It may increase the bioavailability of IGF-I, as reflected by an increase in IGF-I and a decrease in IGFBP-1 levels [18,48]. IGF1 may potentiate gonadotrophins actions [18]. Gleicher et al reported that DHEA creates a polycystic ovary (PCO) like characteristics during stimulation [20]. It had indeed been used to induce PCO like ovarian phenotypes in rats and mice [49,50]. An increased level of androgens characterizes this PCO situation. And androgens had previously been reported to suppress apoptosis [51,52]. Hyman et al suggests that DHEA does not influence early state of folliculogenesis but antral follicles representing the recruitable follicles cohort that has escaped from atresia [33].

Effect of DHEA is controversial. Many studies showed a significant clinical pregnancy rate improvement [18,29,31,33,38]. Other authors did not found statistically significant

difference in the outcome of IVF treatment [26,28,30,53]. Most of the studies are retrospectives and observational or small effectives randomized controlled trials. Despite insufficient evidence, there is actually a worldwide use of DHEA, which is given to 25,8% of the POR patients [37]. It seems important to evaluate this self-service treatment suitability.

We did a pilot study in our hospital in Lyon to make a current situation of our practices regarding DHEA. This study can help us to build hypothesis for our future randomized, controlled, multi-center, large population trial on DHEA versus placebo we plan to organize.

This retrospective cohort study aims to compare IVF outcome in DHEA treated women versus no treatment.

Materials and methods

Patients and design

A cohort of exposed and non-exposed DHEA patient was performed in the Femme Mere Enfant hospital in Lyon, between January 2013 and December 2014. All patients with AMH under 1,6ng/ml treated for an IVF cycle with an antagonist protocol adding FSH and LH were enrolled for this study. Women above 43 years old were not included. Patients were not excluded according to the Body Mass Index (BMI), the rank of stimulation or the parity. In our department, some patients with a predictable poor ovarian response had received a daily dose of 75mg DHEA for a minimum period of 60days. The remaining patients with the same characteristics who did not receive DHEA were used as the control group. For the first part of the statistical analysis, all patients were included. Patients who had a cycle cancellation were excluded for the second part of the analysis.

Treatment protocols

All patients underwent IVF cycle with the use of Gonadotrophins Releasing Hormone (GnRH) antagonist protocol adding FSH and LH. They began an oral combined hormonal contraceptive on the first period day. After 3 or 4 weeks of daily treatment, they stopped it and began stimulation five days later with 150-300IU of recombinant FSH and 75-225 of recombinant LH.

Response to ovarian stimulation was monitored by hormonal blood test on day 6 and we performed an ultrasound every two or three day from day 6. Daily injection of GnRH antagonist was administered from the first control day to prevent premature ovulation. Recombinant hCG was given to trigger ovulation when at least three leading follicles reached 17mm. It was followed 36hours later by transvaginal oocytes retrieval. ICSI was performed for all, as routine practice for PORs in our department. Number of oocytes, metaphase II oocytes, fertilized oocytes, cleavage embryos, blastocysts, number and day of embryos transferred or frozen, estradiol level on day 6 of stimulation, total dose of gonadotrophins were documented. Luteal phase was supported by vaginal progesterone 600mg a day from the day of retrieval. One or two oocytes were transferred at day 2 or 5. A quantitative pregnancy test, serum B HCG was performed 16 days after the day of

retrieval. In case of pregnancy, an ultrasound was performed one month after the embryo transfer.

The stimulation was cancelled if less than three leading follicles reached 17mm or when endometrium measured less than 6mm.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as means \pm standard deviation when the distribution was normal or median and minimum and maximum when the distribution was not normal.

The hypothesis of normal distribution of quantitative variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov and graphically confirmed with a histogram. If necessary, the variable will be converted to Log and/or specifically analyzed after exclusion of outliers. Categorical variables were compared using the Chi 2 test or Fisher's exact test when the conditions of application of Chi square test were not met.

Quantitative variables were compared between groups using Student's t test after verification of equality of variances when data were normally distributed, and with the nonparametric test of Wilcoxon when the hypothesis of normality of distribution was not verified.

A logistic regression was conducted in order to quantify the association between patients' success to pregnancy or positive retrieval oocytes and explicative variable such as DHEA status, or AMH level, first as a univariate analysis and second as a multivariate analysis including significant variable in the univariate analysis and potential confounding factors such as age.

The statistical tests are bilateral and the level of significance was set to 5% ($p < 0.05$).

Statistical analyses were conducted using SAS version 9.1.3 (SAS Institute Inc, NC).

Results

During the study period, 224 patients were enrolled for 327 IVF cycles. 176 had been treated with DHEA before IVF, 151 had not. In the group with DHEA 153 had oocyte retrieval and 127 had embryo transfer versus 106 and 86 in the control group.

The demographics of the two groups are shown in table 1. Patients treated with DHEA were significantly younger (35.9 versus 37.2 years old; $p=0.002$), with a shorter infertility history (5.0 versus 5.9 years; $p=0.002$) and had more AMH <lower than 1,1ng/ml (129 versus 92; $p=0.01$). There was no difference between the two groups regarding the type of infertility, the AMP rank, AFC or spermatoc pathology.

The cancellation rates were significantly higher in the group without DHEA (29.8% versus 13.1%, $p=0.002$) (Table 1). Among retrieved patients, four (0.03%) had no oocyte and 22 (14.4%) had no embryo transferred in the DHEA group versus one (0.001%) and 19 (18.0%) in the DHEA treated group, which was not different between both groups.

The amount of gonadotrophins used for stimulation and the estradiol level on day six of stimulation was not different in both groups. There was no improvement in the number of oocytes retrieved, metaphase II oocytes, blastocysts or frozen embryos (table 2).

The clinical pregnancy rate per included patient in the DHEA group was 17.1% versus 8.6% in the non-treated group ($p=0.02$) (table 3). This difference was significant independently from the age and the AMH level ($p=0.0002$, data not shown). Due to sparse data and small sample size, additional adjustment were not conducted.

The clinical pregnancy rate per retrieval in the DHEA group was 23.6% versus 15.1% in the non-treated group ($p=0.13$) (table 3).

The clinical pregnancy rate per transfer in the DHEA group was 17.3% versus 9.3% in the non-treated group ($p=0.1$) (table 3).

Among patients transferred, the miscarriage rate was 4.6% in the non-treated group and 6.3% in the DHEA group ($p= 0.6$).

Table 1 characteristic of patients (327 IVF cycles)

| | No DHEA | DHEA | p value |
|-----------------------------------|------------|------------|---------|
| | 151 | 176 | |
| age | 37.2 (4.0) | 35.9 (4.3) | 0.002/ |
| infertility duration | 5.9 (2.5) | 5 (2.5) | 0.002/ |
| primary infertility | 72 (52.5) | 109 (65.6) | 0.5# |
| secondary infertility | 46 (33.6) | 34 (21.7) | |
| primosecondary infertility | 13 (9.5) | 17 (10.8) | |
| AMP rank | 2.1 (1.3) | 2.1 (1.3) | 0.08/ |
| AMH >1.1 | 59 (39.1) | 47 (26.7) | 0.01# |
| AFC | 7.2 (4.6) | 6,9 (3.6) | 0.90/ |
| oligospermia | 29 (29.0) | 41 (28.1) | 0.88# |
| cryptozoospermia | 3 (3.0) | 7 (4.8) | 0.48# |
| sperm anomaly | 54 (54.0) | 79 (54.1) | 0.21# |
| cancellation cycle | 45 (29,8) | 23 (13,1) | 0,0002# |

Chi-square / Wilcoxon

Table 2 Stimulation characteristics, biological and clinical evolution in patients without cancellation

| | No DHEA | DHEA | p value |
|---------------------------------|----------------|----------------|---------|
| | 86 | 127 | |
| gonadotropin | | | |
| dose (IU) | 4231.9 (905.3) | 4238.4 (885.8) | 0.97/ |
| duration (d) | 11.36 (1.8) | 11.49 (1.7) | 0.58/ |
| estradiol level on day 6 | 326.27 (300.3) | 344.69 (252.0) | 0.33/ |
| number | | | |
| oocyte retrieved | 6.21 (4.0) | 6.31 (3.9) | 0.73/ |
| metaphase 2 oocytes | 5.05 (3.5) | 5.75 (3.8) | 0.16/ |
| blastocysts | 0.73 (1.6) | 0.98 (1.8) | 0.18/ |
| frozen embryos | 1.43 (0.8) | 1.88 (2.5) | 0.99/ |

/ Wilcoxon

Table 3 Clinical pregnancy rate

| | No DHEA | DHEA | p value |
|-------------------------------------|------------|------------|---------|
| per included patient (n=326) | 13 (8.6%) | 30 (17.1%) | 0.02# |
| per retrieval (n=213) | 13 (15,1%) | 30 (23,6%) | 0,13# |
| per transfer (n=213) | 13 (9.3%) | 30 (17,3%) | 0,10# |

Chi-square

Discussion

The critical evaluation of the many published protocols on DHEA and fertility is very difficult mainly because of a lack of uniformity in the definition of « poor responders. To avoid this, Ferraretti et al on behalf of the ESHRE, presented Bologna's criteria to standardize the definition of POR [2] . Only few studies have used it since [28,29]. In other studies, poor responders are defined according to the number of oocytes retrieved, ultrasound findings, use of hormonal ovarian reserve markers such as day 3 FSH or AMH. For this study, we did not use the Bologna's criteria either: the practice in our department is to enlarge our treated population to patients with an AMH level less than 1.6ng/ml. We noted that our population treated with DHEA is significantly younger than the non-treated group, which is why we did a multivariate analysis and concluded that the differences observed are independent from the age. It seems that we have been giving DHEA to the patients with a significantly lower AMH and the worst prognosis. We can also criticize the fact that AMH has been tested in different laboratories with different kits. However, the variability between methods is weak for the lower values so we can consider it rather reliable. This marker is also used on a daily basis in our ward.

Our patients were going through a short antagonist protocol adding r-FSH and r-LH. A significant benefit of r-FSH plus r-LH versus r-FSH alone on clinical pregnancy rate in the poor responders subgroup (RR 1.30; 95% CI 1.01-1.67) was demonstrated in a meta analysis done by Lehert and al [42]. Sunkara et al showed that there was no significant difference between long agonist and antagonist regimens (4.42 ± 3.06 vs. 3.30 ± 2.91) [54]. In our unit we are used to give a short antagonist to POR patients and most of the recent studies on DHEA also used this protocol [26,28,29].

As noted previously we found that cancellation rate caused by poor response were significantly lower in the DHEA group. In Barad et al study, the cycle cancellation rate was 32% without DHEA versus 4% post treatment ($p=0,02$) [20]. Poli et al also showed a significant reduction of cancelled cycles ($p=0,03$) [35]. In contrast, cancellation rate were not different between the two groups in the prospective case-control study made by Jirge et al but only 31 patients were included [29].

Our study did not find any improvement in any of the stimulation characteristics (gonadotrophins requirements, duration of stimulation oocytes and day 6 estradiol). Other authors have previously reported an improvement. Hyman et al showed an increased peak E2 levels on HCG day (from 2607+-2143 to 4710 +-3869pmol/L $p=0.0005$) [33]. Singh et al also reported a significant increase in the serum AMH, peak E2 level on HCG day [34]. In our unit, blood sample are obtained only on day 6 of stimulation, but is not done later during the stimulation and specifically not on HCG day since we used an antagonist: this can explain the difference. In contrast and as noted in our study, Vlahos et al did not found any statistical difference in stimulation duration (from 9.17 to 9.20 days with DHEA) or total gonadotrophins requirement (from 3936 to 3742UI with DHEA) in his study, which includes 48 POR according to Bologna's criteria and 113 controls [28].

Concerning the number of oocytes retrieved, we did not observe a significant difference between the two groups. In the last randomized controlled trial made by Kara et al, results were not different from ours in terms of number of oocytes retrieved: 5.74 (3.69) in the DHEA group versus 5.35 (3.45) in the control group ($p=0.44$) [27]. As shown in table 2, the number of oocytes retrieved in our study is not different. Whereas, Barad showed a significant increase of oocytes retrieved [20]. But it was a cross match study with only 25 patients. Poli et al also showed a higher number of oocytes retrieved ($p<0,01$) but it included only 29 patients [35].

Our study showed a significant higher pregnancy rate per included patient in the group treated with DHEA. We observed a higher pregnancy rate per retrieval and transfer also it did not reach significance, maybe due to a too small sample size in these two groups. Results of the three different randomized controlled trials are controversial. Wisner et al showed a significantly higher live birth rate among study group after two treatment cycles: 23.0% in the DHEA group versus 4.0% in the control group ($p=0.05$) [38]. But it was found after pooling the results of two treatment cycles with a p-value of 0.05. Yeung et al showed no statically significant difference in the rate of clinical pregnancy 18.8% versus 25.0% ($p=0.38$) but it included only 16 patients in each arms [26]. Kara et al found 32 and 33% of pregnancy rate in both group but patients were very young (about

30 years old) and pregnancy rate is in astonishment extremely high for the POR population [27].

Narkwichean et al demonstrated in their meta-analysis a trend of a positive effect of DHEA on pregnancy rate despite a lack of significance. It was marginally superior in the DHEA group (RR 1.87) [30]. Li et al also made a meta-analysis and found an improvement in the pregnancy rate in the DHEA group (RR 2, p=0.02) [55].

DHEA has previously been reported to decrease miscarriage rate. Gleicher et al showed that after two months of DHEA supplementation, miscarriage rate was significantly lower, most pronounced above 35years [22]. They then found out that it was due to a significant decrease of number and percentage of embryos with aneuploidy [23]. In the present study, the miscarriage rate is not different between both groups, 5.0% in each but the effective is very low (five and seven miscarriages in each group).

None of the studies on DHEA reported major side effects. Only minor masculinity side effects have been observed such as oily skin, transitional acne, hair loss [18,22,26,31,31,56,57]. Improved feeling of well being and increased libido while using DHEA has been reported [20]. Our study did not reveal any major side effect either.

The aim of this study was to have a feedback of the practice in our ward regarding DHEA, to confirm the interest of a larger study and to build hypothesis for a future randomized controlled trial in our unit and to have a quick feedback of DHEA in our population. It explains why it is not randomized and suffers from all inherent problems of this kind of studies. To limit the weakness of our study we included a high number of patients, which is one of the major strength of our study. To the best of our knowledge this is one of the first study including such a large cohort of patients (327 stimulation cycles on 224 patients). We collected data in a prospective way so there is no recall bias and we have a low rate of missing data. We accepted the different bias since it was a preliminary study before a multicenter randomized control trial.

Conclusion

A significant decrease in cancellation rate was observed in poor responders who received DHEA. This group had significant higher pregnancy rate per included patient but the difference was not significant regarding the pregnancy rate per retrieval or per transfer. A further RCT should be done soon in our unit to evaluate the effect of DHEA with a better reliability.

III. CONCLUSION

La DHEA, synthétisée par la corticosurrénale et par les cellules de la thèque ovarienne est un substrat indispensable de la stéroïdogénèse ovarienne. Sa production diminue au cours de la vie. Son mécanisme physiopathologique est encore incertain mais il semblerait qu'elle diminue l'apoptose folliculaire et améliore l'environnement local ovocytaire par une augmentation de la production d'œstradiol et une diminution du stress oxydatif intra cellulaire. C'est pourquoi la DHEA a été étudiée dans le traitement adjuvant des mauvaises répondeuses en fécondation in vitro. Malgré une large utilisation dans le monde, ses bénéfices ne sont pas clairement définis.

Dans notre centre de médecine de la reproduction à l'Hôpital Femme Mère Enfant à Lyon, nous avons mené une étude rétrospective portant sur toutes les patientes du service ayant une AMH inférieure à 1,6ng/ml et ayant bénéficié d'un protocole court avec FSH et LH recombinante entre janvier 2013 et décembre 2014. 224 patientes ont été incluses pour un total de 327 cycles. 176 avaient reçu de la DHEA au préalable, 176 n'en avaient pas reçu. Un traitement préalable à la FIV par DHEA a permis de réduire de manière significative le taux d'annulation de cycle en FIV (13,1% versus 29,8%, p 0,02). Les paramètres de stimulation n'étaient pas différents entre les deux groupes. Le taux de grossesse clinique par patiente incluse était de 17,1% dans le groupe traité versus 8,6% dans le groupe non traité (p 0,02). Le taux de grossesse clinique par transfert était plus important dans le groupe traité sans atteindre pour autant le seuil de significativité.

Un essai contrôlé randomisé devrait être mis en place dans notre service afin d'évaluer l'effet de la DHEA avec une méthodologie plus rigoureuse, prenant en compte les différents biais observés dans cette étude. Les patientes seront incluses par 5 centres selon les critères de Bologne puis randomisées dans le bras expérimental (DHEA 75mg par jour pendant 4mois avant la stimulation) ou dans le bras contrôle (placebo 1gellule par jour pendant la même durée). L'objectif principal sera d'évaluer l'amélioration du nombre d'ovocytes mûrs après traitement par DHEA. 188 patientes seront nécessaires pour un risque alpha à 5% et une puissance à 90%.

Les résultats de cette étude de haut niveau de preuve nous orienteront dans la poursuite ou non de ce traitement adjuvant.

Nom, prénom du candidat : Sciard Gautier, Clémentine

CONCLUSIONS

La DHEA ou déhydroépiandrostérone est une hormone stéroïde, synthétisée d'une part par la zone réticulée du cortex de la glande surrénale sous le contrôle de l'ACTH et d'autre part par les cellules de la thèque ovarienne après une stimulation des cellules de la granulosa par la FSH.

Elle a précédemment été rapportée comme améliorant la réponse ovarienne en fécondation in vitro (FIV) chez les mauvaises répondeuses mais son effet demeure incertain. Les résultats d'études de la littérature sont controversés.

Notre étude rétrospective, recensant une cohorte d'exposé – non exposés à la DHEA \pm inclue toutes les patientes du service entre janvier 2013 et décembre 2014 ayant une AMH inférieure à 1,6ng/ml et ayant bénéficié d'un protocole court antagoniste avec FSH et LH recombinante en vue d'une FIV. 224 patientes ont été incluses pour un total de 327 cycles de stimulation ovarienne. 176 avaient reçu de la DHEA les mois précédant la stimulation ovarienne, 151 n'avaient rien reçu. Le taux d'annulation de cycle de stimulation pour réponse insuffisante était significativement plus important dans le groupe sans DHEA (29,8% versus 13,1%, $p=0,002$). Les besoins en gonadotrophines, le taux d'œstradiol à J6, le nombre d'ovocytes ponctionnés, d'ovocytes murs, de blastocystes ou d'embryons congelés n'était pas différent entre les deux groupes. Le taux de grossesse clinique par patiente incluse était de 17,1% dans le groupe DHEA et de 8,6% dans le groupe non traité ($p=0,02$). Donc la DHEA semble améliorer le taux de grossesse en diminuant le taux d'annulation de cycle.

Un prochain essai contrôlé randomisé devrait être mise en place dans notre service afin d'évaluer l'effet de la DHEA avec une méthodologie plus rigoureuse.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président Professeur Bruno SALLE

Signature *B. Salle* Service Médecine de la Reproduction

Hôpital Femme Mère Enfant

59 boulevard Pinel

69677 BRON Cedex

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 21 MARS 2016

VU :



Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est




Professeur Jérôme ETIENNE

VU :

Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur Jérôme ETIENNE

REFERENCES

- [1] Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32:81–151.
- [2] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl* 2011;26:1616–24.
- [3] Frydman R. Poor responders: still a problem. *Fertil Steril* 2011;96:1057.
- [4] La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014;20:124–40.
- [5] Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod Oxf Engl* 2014;29:1842–5.
- [6] Younis JS. The Bologna criteria for poor ovarian response; has the job been accomplished? *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;27:1874–5; author reply 1875–6.
- [7] Papathanasiou A. Implementing the ESHRE “poor responder” criteria in research studies: methodological implications. *Hum Reprod Oxf Engl* 2014;29:1835–8.
- [8] Davar R, Oskouian H, Ahmadi S, Firouzabadi RD. GnRH antagonist/letrozole versus microdose GnRH agonist flare protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010;49:297–301.
- [9] Agence de la biomedecine. Evaluation des résultats des centres d’assistance médicale à la procréation pratiquant la fécondation in vitro en France. Rapport national des résultats de 2012 2015.
- [10] Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, Petraglia F, Facchinetti F, Volpe A. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod Oxf Engl* 1999;14:1690–7.
- [11] Frattarelli JL, McWilliams GDE, Hill MJ, Miller KA, Scott RT. Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril* 2008;89:1113–7.
- [12] Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:82–7.

- [13] Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertil Steril* 2008;89:151–6.
- [14] Hofmann GE, Toner JP, Muasher SJ, Jones GS. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J Vitro Fertil Embryo Transf IVF* 1989;6:285–9.
- [15] Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 1996;65:796–9.
- [16] Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419–24.
- [17] Franco JG, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Cornicelli J, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006;13:618–27.
- [18] Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod Oxf Engl* 2000;15:2129–32.
- [19] Barad DH, Gleicher N. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2005;84:756.
- [20] Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod Oxf Engl* 2006;21:2845–9.
- [21] Sönmezer M, Ozmen B, Cil AP, Ozkavukçu S, Taşçi T, Olmuş H, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves ovarian response and cycle outcome in poor responders. *Reprod Biomed Online* 2009;19:508–13.
- [22] Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, Blanco-Mejia S, Barad DH. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2009;7:108.
- [23] Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) reduces embryo aneuploidy: direct evidence from preimplantation genetic screening (PGS). *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2010;8:140.

- [24] Zangmo R, Singh N, Kumar S, Vanamail P, Tiwari A. Role of dehydroepiandrosterone in improving oocyte and embryo quality in IVF cycles. *Reprod Biomed Online* 2014;28:743–7.
- [25] Wisner A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;25:2496–500.
- [26] Yeung TWY, Chai J, Li RHW, Lee VCY, Ho PC, Ng EHY. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril* 2014;102:108–15.e1.
- [27] Kara M, Aydin T, Aran T, Turktekin N, Ozdemir B. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;173:63–5.
- [28] Vlahos N, Papalouka M, Triantafyllidou O, Vlachos A, Vakas P, Grimbizis G, et al. Dehydroepiandrosterone administration before IVF in poor responders: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2014.
- [29] Jirge PR, Chougule SM, Gavali VG, Bhomkar DA. Impact of dehydroepiandrosterone on clinical outcome in poor responders: A pilot study in women undergoing in vitro fertilization, using bologna criteria. *J Hum Reprod Sci* 2014;7:175–80.
- [30] Narkwichean A, Maalouf W, Campbell BK, Jayaprakasan K. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2013;11:44.
- [31] Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:629–34.
- [32] Fusi FM, Ferrario M, Bosisio C, Arnoldi M, Zanga L. DHEA supplementation positively affects spontaneous pregnancies in women with diminished ovarian function. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2013;29:940–3.
- [33] Hyman JH, Margalioth EJ, Rabinowitz R, Tsafrir A, Gal M, Alerhand S, et al. DHEA supplementation may improve IVF outcome in poor responders: a proposed mechanism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;168:49–53.

- [34] Singh N, Zangmo R, Kumar S, Roy KK, Sharma JB, Malhotra N, et al. A prospective study on role of dehydroepiandrosterone (DHEA) on improving the ovarian reserve markers in infertile patients with poor ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2013;29:989–92.
- [35] Poli E, Manfé S, Capuzzo D, Gava S, Viganò F, Coronella ML, et al. DHEA pre-treated patients, poor responders to a first IVF (ICSI) cycle: clinical results. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:5–9.
- [36] 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;47:812–5.
- [37] Leong M, Patrizio P. Poor responders: How to define, diagnose and treat? 2014.
- [38] Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;25:2496–500.
- [39] Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online* 2003;6:439–43.
- [40] Hugues JN, Cédric Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Hum Reprod Update* 1998;4:83–101.
- [41] Hill MJ, McWilliams GDE, Miller KA, Scott RT, Frattarelli JL. A luteal estradiol protocol for anticipated poor-responder patients may improve delivery rates. *Fertil Steril* 2009;91:739–43.
- [42] Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2014;12:17.
- [43] Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for “poor responders” to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD004379.
- [44] Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77 Suppl 4:S3–5.

- [45] Ben-Chetrit A, Gotlieb L, Wong PY, Casper RF. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone in luteinizing hormone-depleted women: examination of the two cell, two gonadotropin theory. *Fertil Steril* 1996;65:711–7.
- [46] McNatty KP, Makris A, Reinhold VN, De Grazia C, Osathanondh R, Ryan KJ. Metabolism of androstenedione by human ovarian tissues in vitro with particular reference to reductase and aromatase activity. *Steroids* 1979;34:429–43.
- [47] Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551–5.
- [48] Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1360–7.
- [49] Mahajan DK. Polycystic ovarian disease: animal models. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:705–32.
- [50] Luchetti CG, Solano ME, Sander V, Arcos MLB, Gonzalez C, Di Girolamo G, et al. Effects of dehydroepiandrosterone on ovarian cystogenesis and immune function. *J Reprod Immunol* 2004;64:59–74.
- [51] Billig H, Furuta I, Hsueh AJ. Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis. *Endocrinology* 1993;133:2204–12.
- [52] Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 1997;59:349–63. doi:10.1146/annurev.physiol.59.1.349.
- [53] Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2011;22:545–55.
- [54] Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014;101:147–53.
- [55] Li J, Yuan H, Chen Y, Wu H, Wu H, Li L. A meta-analysis of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynecol Obstet* n.d.

- [56] Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999;39:327-48.
- [57] Panjari M, Bell RJ, Jane F, Adams J, Morrow C, Davis SR. The safety of 52 weeks of oral DHEA therapy for postmenopausal women. *Maturitas* 2009;63:240-5.

PRELIMINARY RESULTS OF DHEA IN POOR RESPONDERS IN IVF

THESE : 2016 / N° 74

Authors:

C.Sciard (1,2), J.Berthiller (3), A.Brosse (1), H.Lejeune (1), I.Plotton (1,4), B.Salle (1).

Objective: Dehydroepiandrosterone (DHEA) has been previously reported to improve ovarian response in IVF for poor responders. Its effect remains uncertain. The purpose of this study was to evaluate the effect of DHEA given during two years in our unit, before the beginning of a future randomized controlled trial.

Design: Cohort of exposed and non-exposed DHEA study.

Patient(s): 224 patients with AMH under 1,6ng/ml undergoing IVF with a short antagonist protocol adding FSH and LH rec were enrolled for 327 IVF cycles. 176 patients had been treated with DHEA before IVF, 151 had not.

Intervention(s): none.

Main Outcome Measure(s): cancellation cycle rate, amount of gonadotrophins used, estradiol level on day six of stimulation, number of oocytes retrieved, metaphase II oocytes, blastocysts and frozen embryos, clinical pregnancy rate and miscarriage rate.

Results: The cancellation rate was significantly higher in the group without DHEA (29.8% versus 13.1%, $p=0.002$). The amount of gonadotrophins used for stimulation, the estradiol level on day six of stimulation, the number of oocytes retrieved, metaphase II oocytes, blastocysts, frozen embryos and miscarriage rate was not different in both groups. The clinical pregnancy rate per included patient in the DHEA group was 17.1% versus 8.6% in the non-treated group ($p=0.02$)

Conclusion: DHEA appears to improve clinical pregnancy rate by decreasing the cancellation rate.

Président du jury :

Pr Bruno Salle (directeur de thèse)

Membres du jury :

Pr Pascal Gaucherand

Pr Hervé Lejeune

Dr Ingrid Plotton