

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

MASTER ACADEMIQUE

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie appliquée

Présenté par :

Mr CHIKH SALAH Mahfoud

**Cinétique d'estradiol dans le protocole de stimulation ovarienne
antagoniste de GnRH en FIV/ICSI et leur relation avec les ovocytes
mature**

Soutenu publiquement

Le : 31/05/2016

Devant le jury :

Président	BAYOUSSEF Zahia	MCB	Univ. Ouargla
Encadreur	BOUAL Zakaria	MCA	Univ. Ouargla
Co-Encadreur	BAHEDDI Mustapha	Dr.	Centre HAYET
Examineur	ANNOU Ghania	MAA	Univ. Ouargla
Invité	ADDOUN Moussa	Dr.	Centre HAYET

Année Universitaire : 2015/2016

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents pour leurs
aide et encouragements tout au long de mes
études, Que Dieu me les garde.*

À mes frères et sœur

À ma chère épouse et mon bébé

À tous les membres de ma famille.

*À tout le personnel du laboratoire CENTRE HAYETE DE
FERTILITE pour leur aide précieuse et leurs encouragements.*

À tous mes amis et camarades

Et tous ceux qui me connaissent de près ou de loin.

Je leur dédie ce travail.

Mahfoud CHIKH SALAH

Remerciements

Au premier lieu, nous remercions Dieu le tout-puissant qui n'a pas cessé de nous manifester sa bonté et son aide et qui nous a donné courage, volonté et force pour réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier sincèrement le Dr. BAHEDDI Mustapha notre co-promoteur, pour l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui, ce mémoire n'aurait pas vu le jour, mais aussi de nous avoir donné l'opportunité de travailler au centre HAYET de fertilité afin de finaliser notre projet d'étude.

Mes remerciements vont au Docteur ADDOUN Moussa, Merci pour votre aide et votre soutien sans réserve, au laboratoire durant lequel vous nous avez épaulé à maintes reprises.

Nous remercions également le Dr. BOUAL Zakaria, Maître de Conférences au Département de Sciences biologiques à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Kasdi Merbah-Ouargla, notre promoteur, pour sa disponibilité et pour nous avoir supervisés tout au long de notre pratique.

Nous exprimons nos profondes reconnaissances à Madame BAYOUSSEF Zahia, Maître de Conférences au Département de Sciences biologiques à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Kasdi Merbah-Ouargla, qui nous fait l'honneur de présider ce jury.

Nous présentons nos remerciements les plus sincères à Madame ANNOU Ghania, Maître Assistant au Département de Sciences biologiques à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de

l'Université Kasdi Merbah-Ouargla, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous sommes particulièrement honoré de vous avoir vu assurer d'examiner notre mémoire, mais aussi pour votre présence et vos conseils tout au long de notre cursus universitaire.

Nous remercions profondément M. BAKELLI Djaber et Mlle BALA Samia, pour leur disponibilité, leurs conseils et leur gentillesse infinie, durant le stage au niveau du Centre HAYET de Fertilité à GHARDAIA.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenue et encouragée durant la réalisation de ce mémoire.

Liste des abréviations

AMH : Anti-Müllerian Hormone
AMP : Assistance Médicale à la Procréation
AMPPD adamantyl méthoxy-phénylphosphate dioxétane
CFA : Compte des Follicules Antraux
CV : Coefficient de Variation
°C : degré Celsius
DNA DésoxyriboNucléique Acide
E2 : Estradiol
EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FIV : Fécondation In Vitro
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
hCG : human Chorionic Gonadotropin
ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection
J2 : deuxième jour du cycle
LH : Luteinizing Hormone
M II : métaphase II
N : Nombre
OPK : Ovaires Poly Kystiques
P : Progestérone
PAL : Phosphatase alcaline LDL
 R_{cal} : Coefficient de corrélation calculé
RIA : Radioimmunoassay
RLU Unité Relative de Lumière
 R_{th} : Coefficient de corrélation théorique
TRIS : Trishydroxyméthylaminométhane

Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs physiologique de l'estradiol	9
Tableau 2 : Type et durée de l'infécondité, dans la population de l'étude (n=133)	21
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de la population féminine sur 133 cycles.....	21
Tableau 4 : Valeurs physiologiques de l'estradiol au cours de la stimulation	26
Tableau 5 : Caractéristiques biologique de la population féminine sur 133 cycles	30
Tableau 6 : Caractéristiques biologique de la population féminine celant la répartition des âges sur 133 cycles avant la stimulation	30
Tableau 7 : Caractéristiques biologique de la population féminine selon la répartition d'âge sur 133 cycles après la stimulation.....	32

Liste des figures

Figure 1 : Structure moléculaire de l'estradiol.....	5
Figure 2 : Biosynthèse de l'estradiol (Taieb et Lachgar-Keltoum, 2011).....	6
Figure 3 : Régulation des gonadotrophines chez la femme (Dubest et Pugeat, 2005).....	8
Figure 4 : Les différents marqueurs et systèmes de révélation utilisés en immunoanalyse (Taieb, 2011).	12
Figure 5 : Schéma du cycle menstruel avec les différents niveaux : pulsativité de la GnRH au niveau hypothalamique, sécrétion hypophysaire de LH et de FSH, recrutement folliculaire et production d'estradiol et de progestérone au niveau ovarien, prolifération et desquamation de l'endomètre responsable de règles (Christin-Maitr, 2013)	14
Figure 6 : Schéma de la folliculogénèse montrant une étape initiale indépendante des gonadotrophines et une étape finale dépendante des gonadotrophines, du stade primordial au	16
Figure 7 : schéma d'un protocole antagoniste de la GnRH	18
Figure 8 : Principe du dosage de l'estradiol et de la réaction de chimiluminescence sur l'Access2.....	25
Figure 9 : Répartition d'âge des patientes	29
Figure 10 : Comparaison des bilans hormonaux et des marqueurs de la réserve ovarienne au 2 ^{ème} jour du cycle entre les trois catégories	31
Figure 11 : Résultats de stimulation au jour de déclenchement et de ponction selon les catégories d'âges	32
Figure 12 : Évolution des concentrations sériques d'E2 en fonction de l'âge des patientes. .	33

Figure 13 : Évolution des concentrations sériques d'E2 en fonction du nombre des jours de stimulation chez les femmes catégorie I	34
Figure 14 : Évolution des concentrations sériques d'E2 en fonction du nombre des jours de stimulation chez les femmes catégorie II	34
Figure 15 : Évolution des concentrations sériques d'E2 en fonction du nombre des jours de stimulation chez les femmes catégorie III	34
Figure 16 : Évolution du nombre total des follicules ≥ 14 mm en fonction des concentrations sériques d'E2 (le jour de déclanchement)	35
Figure 17 : Évolution du nombre total des follicules > 17 mm en fonction des concentrations sériques d'E2 (le jour de déclanchement)	36
Figure 18 : Évolution du nombre total des ovocytes en fonction des concentrations sériques d'E2 (le jour de déclanchement)	36
Figure 19 : Évolution du nombre d'ovocyte mature ponctionnée en fonction des concentrations sériques d'E2	37
Figure 20 : Corrélation entre le nombre de follicules et le nombre d'ovocytes ponctionnés .	37
Figure 21 : Corrélation entre le nombre de follicules > 17 mm et le nombre d'ovocytes mature	38

Liste des annexes

Figure I : Diminution quantitative et qualitative des follicules ovariens en rapport avec l'âge (Kimberly et al., 2011)	51
--	----

Table des matières

<i>Dédicace</i>	<i>I</i>
<i>Remerciements</i>	<i>II</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>IV</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>V</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>VI</i>
<i>Liste des annexes</i>	<i>VIII</i>
<i>Table des matières</i>	<i>IX</i>
Introduction	1
I : Partie Théorique	4
I.1. la physiologie	5
I.1.1. Structure de l'estradiol.....	5
I.1.2. Biosynthèse	5
I.1.3. Distribution	6
I.1.4. Catabolisme.....	7
I.1.5. Sécrétion et régulation	7
I.1.6. Actions physiologiques	8
I.1.7. Variations physiologiques.....	9
I.2. Dosage de l'estradiol	10
I.2.1. Indications du dosage de l'estradiol.....	10
I.2.2. Milieu biologique et modalité de recueil	10
I.2.3. Conditions de transport et de conservation.....	10
I.2.4. Techniques de dosage	10
I.2.5. Principes des techniques recommandées	11
I.3. La physiologie du cycle ovarien chez la femme	12
I.3.1. Le cycle menstruel.....	12
I.3.2. folliculogénèse	15
I.3.3. Compte des Follicules Antraux (CFA)	16

I.4. Infertilité et prise en charge en AMP	17
I.4.1. Assistance médicale à la procréation	17
I.4.2. Stimulation ovarienne	17
I.4.3. Mode d'administration de l'antagoniste de la GnRH	18
II. Matériel et méthodes	20
II.1. Description de la population	21
II.1.1. Type d'infécondité et durée moyenne d'infécondité	21
II.1.2. Caractéristiques cliniques	21
II.2. Protocole de stimulation ovarienne	21
II.2.1. Stimulation ovarienne	22
II.2.2. Dosage de l'estradiol	22
II.2.3. Introduction de l'antagoniste	26
II.2.4. Rythme de surveillance	27
II.2.5. Déclenchement	27
II.2.6. Ponction ovocytaire	27
II.3. Paramètres étudiés	27
III. Résultats et discussions	28
III.1. Résultat	29
III.1.1. Répartition de la population	29
III.1.2. Bilan hormonal et marqueurs de la réserve ovarienne global	29
III.1.3. Bilan hormonal et marqueurs de la réserve ovarienne en fonction des catégories d'âge	30
.....	32
III.1.4. Analyse statistique	33
III.1.5. Taux d'estradiol et qualité ovocytaire	35
III.2. Discussions	39
III.2.1. Choix de la technique	39
III.2.2. Caractéristiques de la population	39
III.2.3. Estradiol et âge	40
III.2.4. Estradiol et la durée de la stimulation	40
III.2.5. Estradiol et nombre de follicule	41
III.2.6. Estradiol et nombre d'ovocyte	41

III.2.7. Nombre du follicule et nombre d'ovocyte	41
Conclusion.....	43
Références bibliographiques	44
Annexe	49
Résumé	51
Abstract.....	52
ملخص.....	53

Introduction

Introduction

Pour l'Organisation mondiale de la santé, l'infertilité est définie par l'absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés (OMS), elle est à différencier de la stérilité qui désigne l'incapacité totale et définitive à concevoir, diagnostic qui ne peut être posé que devant une cause évidente et non curable d'infertilité.

Face aux problèmes d'infertilité, des réponses médicales ont été apportées sous forme d'interventions chirurgicales, de stimulations hormonales, d'inséminations artificielles avec les spermatozoïdes du conjoint, de fécondation in vitro (FIV), etc... Parmi ces traitements et techniques, on distingue les techniques dites d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Définies comme l'ensemble des traitements et procédures durant lesquels il y a une manipulation de l'ovocyte et du sperme ou des embryons afin de permettre le commencement d'une grossesse.

L'aide médicale à la procréation est un domaine en plein essor depuis une vingtaine d'années. Les dosages hormonaux jouent un rôle prépondérant. Avant la prise en charge en AMP ils permettent d'évaluer la réserve folliculaire ovarienne et de proposer aux patientes la meilleure alternative, c'est-à-dire celle qui donnera le meilleur résultat. Actuellement, les principales hormones qui rendent compte du potentiel ovarien sont la FSH, l'estradiol, l'inhibine B, la LH, et l'AMH. Par ailleurs, au cours des différents protocoles d'AMP, les dosages hormonaux sont utilisés pour évaluer le recrutement et la croissance folliculaire, ajuster quotidiennement le traitement de chaque patiente et programmer le déclenchement de l'ovulation. En effet, le monitoring de l'ovulation est important, au cours des cycles sans ponction d'ovocyte, et au cours des cycles stimulés un antagoniste de la GnRH est associé aux inducteurs de l'ovulation dans le cadre de la FIV. Les différentes hormones nécessaires à ces évaluations sont l'estradiol, la progestérone et la LH (Taieb *et al.*, 2003 ; Benyoub, *et al.*, 2012).

L'estradiol est principalement sécrété par le ou les follicules en croissance ayant franchi le seuil de dominance (>11 mm). La courbe de l'évolution du taux d'estradiol est plus pertinente pour juger de la réponse ovarienne, que la valeur absolue : l'augmentation du taux d'estradiol commence à partir du sixième jour, au moment de la sélection du follicule dominant, puis suit une ascension progressive et régulière, directement liée au volume et au nombre des follicules en croissance (Salama *et al.*, 2011).

Le dosage d'estradiol est particulièrement important pour la surveillance des stimulations ovariennes dans le cadre d'AMP. Il est le reflet de la croissance folliculaire, et sa détermination sert à moduler l'administration quotidienne des inducteurs de l'ovulation. Donc, quelle est la valeur moyenne d'augmentation d'estradiol par jour au cours de la stimulation, chez la population étudiée dans les conditions de centre HAYET, permettant de juger une mauvaise ou une bonne réponse à la stimulation ovarienne ?

Le taux d'estradiol en fin de stimulation et sa courbe ascensionnelle sont les reflets du nombre et de la qualité des follicules en cours de développement, dont l'échographie détermine le nombre et la localisation, alors que, le taux d'estradiol témoigne des capacités d'aromatisation de la granulosa (Cedard, 1989). Donc, peut-on arriver à une relation entre la concentration d'estradiol le jour du déclenchement et le nombre d'ovocyte recueille

L'objectif de notre étude est de, déterminer la cinétique moyenne d'estradiol des patientes, pendant la stimulation ovarienne et les facteurs qui influencent le taux d'estradiol, afin de comparer le taux d'estradiol plasmatique le jour de déclenchement avec le nombre et la qualité des ovocytes recueillis.

Ce travail est structuré en trois parties. La première est consacrée à une synthèse bibliographique, décrivant l'importance de l'estradiol et les techniques de dosage ainsi que le rôle de l'estradiol en FIV. La seconde partie, est expérimentale, durant laquelle Nous avons réalisé des dosages d'estradiol plasmatiques sur des prélèvements sanguins dans trois groupes des femmes, groupe I : d'âge (20 – 29) ans, groupe II : d'âge (30 – 34) ans et groupe III d'âge (35 – 48) ans, stimulées en vue de FIV par gonadotrophine en protocole antagoniste de la GnRH. Cette stratégie a été choisie afin de mieux appréhender les facteurs qui influencent sur la réponse ovarienne. La troisième partie expose les principaux résultats, suivi d'une discussion, afin de, mieux paramétrer les valeurs d'estradiol et d'extraire des normes spécifiques au centre HAYET. Pour ce fait. Nous avons adopté des techniques statistiques. Enfin, une conclusion générale qui portera sur une lecture attentive des différents résultats obtenus et des perspectives qui sont un ensemble de réflexions qui achèvent ce travail.

I : Partie Théorique

I.1. la physiologie

I.1.1. Structure de l'estradiol

L'estradiol (17-OHestradiol, E2) est une hormone stéroïdienne à 18 atomes de carbone qui possède une structure particulière, commune avec les autres estrogènes (estrone et estriol), représentée par un noyau cyclo-pentano-phénentrène (Fig. 1). Sa masse moléculaire est de 272,382 g/mol, sa demi-vie est de 60 à 70 min (Taieb et Lachgar-Keltoum, 2011).

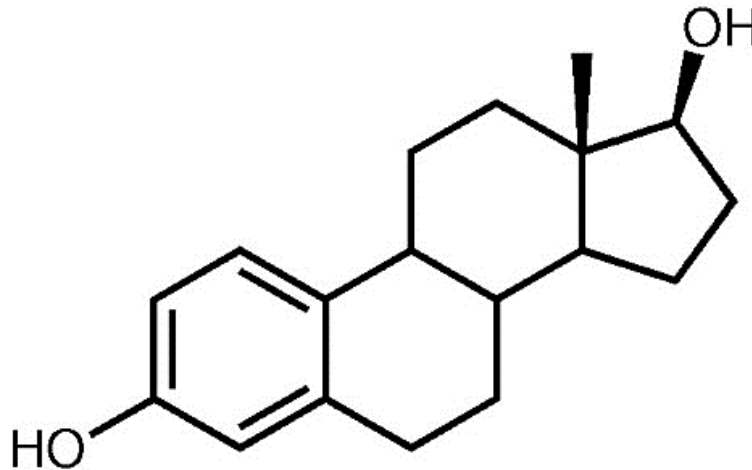


Figure 1 : Structure moléculaire de l'estradiol

L'estradiol présent dans la circulation est principalement sous forme liée. Les estrogènes (estradiol, estrone et estriol) sont sécrétés de façon prédominante par les follicules ovariens mais proviennent aussi, dans une moindre mesure, des glandes surrénales, du corps jaune, du placenta, et chez l'homme, des testicules. Les taux d'estradiol sont variables au cours du cycle menstruel, résultant d'un rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire complexe mettant en jeu l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculo-stimulante (Begue, 1997).

I.1.2. Biosynthèse

L'estradiol est synthétisé à partir du cholestérol apporté par les lipoprotéines (LDL). Au cours d'une première phase mitochondriale, le cholestérol subit l'action d'une 20-alpha-hydroxylase, d'une 22-hydroxylase, puis d'une 20-22-desmolase. Sa chaîne latérale est rompue et forme de la prégénolone. Au cours d'une seconde phase extra-mitochondriale, la prégénolone subit l'action d'une 3-hydroxydéshydrogénase et d'une stéroïde-isomérase pour devenir progestérone. Celle-ci peut être transformée en 17-alpha-hydroxyprogestérone par une 17-alpha-hydroxylase qui peut agir avant ou après les deux enzymes précédentes.

Dans une troisième étape, sous l'action d'une 17-20- desmolase, la 17-alpha-hydroxyprogesterone est transformée en androstènedione et en testostérone. La dernière étape se déroule dans les microsomes, où les androgènes sont transformés en estrogènes (estradiol et estrone) sous l'action d'une 19-hydroxylase et d'une 10 - 19-desmolase. Les hydroxylases nécessitent la présence de NADPH (Fig. 2).

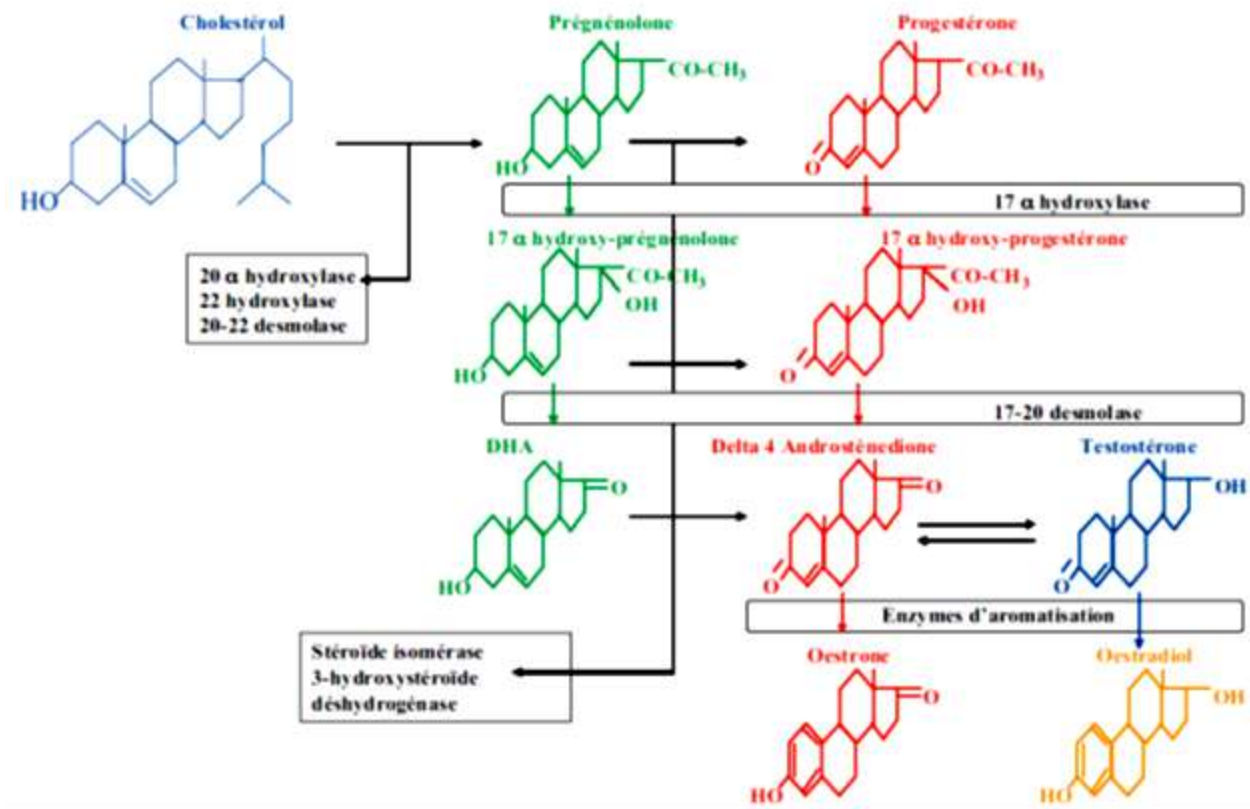


Figure 2 : Biosynthèse de l'estradiol (Taieb et Lachgar-Keltoum, 2011)

I.1.3. Distribution

I.1.3.1. Dans le sang

Chez la femme, la concentration d'estrogènes varie au cours du cycle menstruel avec un pic pré-ovulatoire élevé et un pic post-ovulatoire plus faible. Dans le sang, les estrogènes de même que la testostérone sont liés à une globuline spécifique et à l'albumine.

I.1.3.2. Dans les tissus

La forme non liée pénètre passivement dans les cellules puis dans le noyau où elle se fixe à un récepteur protéique lié au DNA. Ce récepteur est présent essentiellement dans les organes cibles : hypothalamus, hypophyse, sein, appareil génital.

I.1.4. Catabolisme

Le catabolisme des estrogènes naturels s'effectue essentiellement dans le foie par des hydroxylations successives où il est transformé en estriol qui sera glyconoconjugué et éliminé par voie urinaire (60 %) ou par voie biliaire (30 %), d'où il suit un cycle entérohépatique (Taieb et Lachgar-Keltoum, 2011).

I.1.5. Sécrétion et régulation

I.1.5.1. Sécrétion

L'estradiol est synthétisé dans les gonades des deux sexes (thèque interne de l'ovaire, cellules de Leydig du testicule), dans les corticosurrénales (zone réticulée) et l'unité fœtoplacentaire. En dehors de la grossesse, la sécrétion d'estradiol se fait essentiellement dans l'ovaire, (Fig. 3) (Taieb et Lachgar-Keltoum, 2011).

I.1.5.2. Rétrocontrôles hypothalamohypophysaires

Les effets de l'estradiol sur la sécrétion de gonadotrophines sont complexes et bi-phasiques chez la femme : l'estradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines, sauf au moment du pic ovulatoire. L'ovariectomie entraîne une augmentation des taux de LH et FSH. Ce rétrocontrôle négatif s'exerce probablement au niveau hypothalamique, où il diminue la synthèse et la sécrétion de GnRH, et au niveau hypophysaire où il diminue la réponse des gonadotrophines à la GnRH. L'estradiol exerce un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de gonadotrophines lors du pic ovulatoire, en augmentant la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH (Fig. 3) (Dubest et Pugeat, 2005).

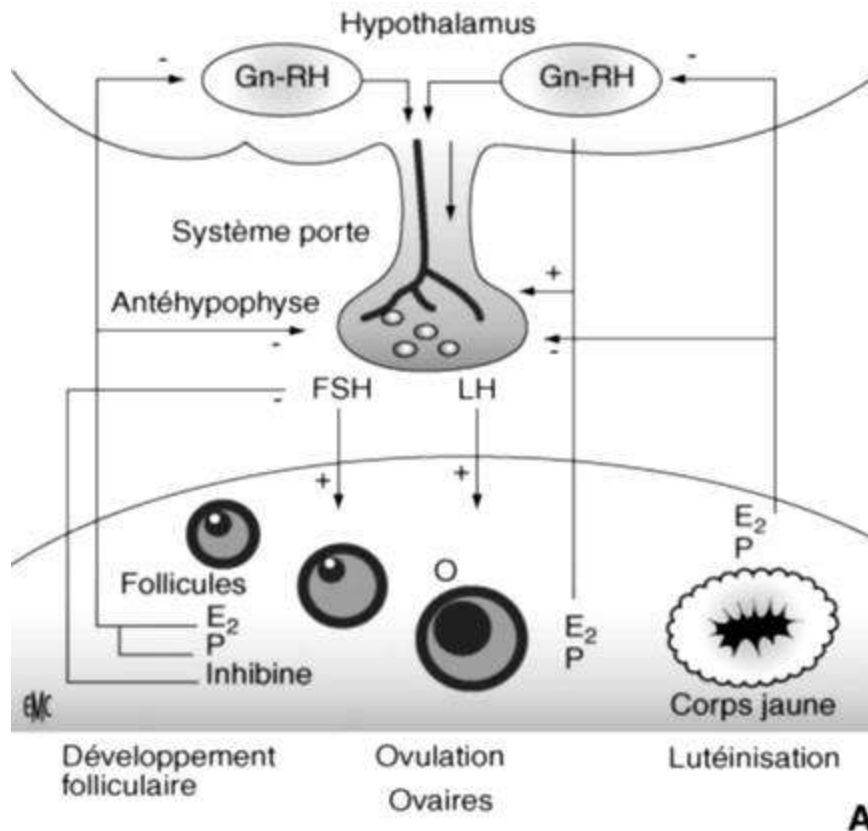


Figure 3 : Régulation des gonadotrophines chez la femme (Dubest et Pugeat, 2005)

I.1.6. Actions physiologiques

À la puberté, les estrogènes assurent le développement des caractères sexuels secondaires, ils agissent au niveau de l'appareil génital féminin, et plus précisément dans l'ovaire, où est constaté une maturation des follicules et une induction du pic de LH, ensuite, au niveau des trompes se produit un accroissement de la contractilité utérine et un développement de l'épithélium ; puis l'endomètre épaissit et le myomètre se contracte. Enfin, une glaire cervicale se forme au niveau du col et la couche superficielle du vagin s'épaissit. En outre, Les estrogènes agissent également sur le développement des canaux galactophores des glandes mammaires, ils ont des effets inhibiteurs sur l'érythropoïèse, ils augmentent le taux de facteur VIII et diminuent le taux d'anti-thrombine III. ont un effet anti-athéromateux, accroissent la synthèse hépatique d'angiotensinogène et diminuent la résorption osseuse (aux doses physiologiques). En fin de grossesse, ils lèvent le blocage de la contractilité utérine exercé par la progestérone. L'aménorrhée (Chabbert-Buffet. *et al.*, 2004).

I.1.7. Variations physiologiques

Les fournisseurs de réactifs proposent le plus souvent des valeurs de référence pour certains types de populations. Il convient de s'y référer ou d'établir dans son laboratoire ces valeurs. Les valeurs usuelles de l'estradiol varient en fonction du sexe, de l'âge, du stade pubertaire, de la phase du cycle pour la femme, (Tableau 1). Le facteur de conversion européen pour l'expression des résultats en unités conventionnelles (pg/mL) ou internationales (pmol/L) : $\text{pg/mL} = 3,67 \text{ pmol/L}$.

Tableau 1 : Valeurs physiologique de l'estradiol

	Unités conventionnelles (pg/mL)	Unités internationales (pmol/L)
Enfant (RIA après extraction et chromatographie)	< 20—45	< 73—165
Homme (RIA après extraction et chromatographie)	< 30	< 110
Femme (technique directe)		
Phase folliculaire	23—31	107—139
Pic ovulatoire	83—109	378—49
Phase lutéale	42—57	250—358
Ménopause (RIA direct)	< 20—45	< 73—165
Stimulation ovarienne	< 30—> 4000	< 110—> 15 000
Pendant la grossesse		
	Jusqu'à 3500	12 800
	Jusqu'à 17 000	63 000
	jusqu'à 38 000	140 000

I.1.7.1. Augmentation de l'estradiolémie

L'estradiolémie peut être augmentée dans les tumeurs sécrétantes ovariennes ou surrénaliennes et les traitements contraceptifs ou les traitements substitutifs de la ménopause.

I.1.7.2. Diminution de l'estradiolémie

L'estradiolémie est diminuée dans le cas d'une insuffisance ovarienne ; l'insuffisance hypothalamo-hypophysaire ; les cycles courts (phase lutéale moins de dix jours) et le syndrome des ovaires poly kystiques (OPK).

I.2. Dosage de l'estradiol

I.2.1. Indications du dosage de l'estradiol

Les différentes indications du dosage de l'estradiol sont :

- a) Au début du cycle menstruel (j2 à j4), il est utilisé comme marqueur de la qualité folliculaire ovarienne associé aux dosages de la FSH, la LH, l'inhibine B et d'AMH.
- b) Au cours des cycles stimulés, dans le cadre de PMA.
 - Il sert à vérifier la désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, il est le reflet de la maturation folliculaire et est utilisé pour moduler l'administration quotidienne des inducteurs de l'ovulation,
 - En fin de stimulation, couplé à l'échographie, il permet de programmer le déclenchement de l'ovulation (réalisé classiquement par une injection exogène d'hCG ;
- c) il est utilisé pour le diagnostic d'une insuffisance ovarienne ou hypophysaire et pour le diagnostic d'un retard pubertaire ou d'une puberté précoce, encore l'estradiol associé au dosage de la FSH, il permet de poser le diagnostic de ménopause. ensuite pour suivi les aménorrhées et des pubertés précoces chez la femme et aide au diagnostic des gynécomasties chez l'homme (Begue, 1997).

I.2.2. Milieu biologique et modalité de recueil

Le prélèvement veineux, au pli du coude, est effectué sans conditions particulières. L'estradiol est mesuré de préférence dans le sérum. Cependant, en fonction de la technique de dosage, le plasma peut être utilisé (héparine, EDTA, etc.). Mais l'héparine peut perturber la réaction antigène-anticorps ; l'EDTA, le fluorure de sodium, le citrate sont à proscrire pour les techniques révélées en fluorescence ; l'EDTA inhibe la phosphatase alcalin (Taieb et Lachgar-Keltoum, 2011).

I.2.3. Conditions de transport et de conservation

L'estradiol est stable aussi bien dans le sang total que le sérum au moins 72 heures de 20 à 25 °C ou à 4 °C. Congelé à -20 °C ou -80 °C, il est stable plusieurs mois (Graulet, 1999).

I.2.4. Techniques de dosage

Le dosage de l'estradiol repose sur des techniques immunologiques de type compétition ou dosage par défaut de réactif, utilisant la spécificité de la réaction antigène-anticorps. Dans ce type de réaction, basé sur la compétition entre une quantité définie d'antigène marqué (estradiol

marqué : traceur) et l'antigène à doser pour un nombre limité de sites anticorps, il est nécessaire que le traceur et l'antigène à doser aient une immunoréactivité analogue (affinité identique pour l'anticorps). Les premières méthodes, mises au point dans les années 1960, utilisent des traceurs radioactifs (^{125}I , ^3H) (Taieb, 2002). Aujourd'hui, on a plutôt recours à des traceurs non isotopiques qui ont permis le développement de différentes méthodes dont certaines sont automatisées. La (Fig. 4) présente les différents systèmes plus ou moins automatisés actuellement sur le marché. Ces systèmes sont classés en fonction du système de révélation utilisé.

De plus, du fait de sa faible masse moléculaire, l'estradiol n'est pas immunogène et doit être couplé à une protéine de liaison (sérum albumine bovine) au moyen d'un bras de liaison. La spécificité des anticorps obtenus est fonction de la structure de l'immunogène et de la position de greffage du bras de liaison.

I.2.5. Principes des techniques recommandées

L'apparition sur le marché de nombreux dosages directs, rapides et/ou automatisés de l'estradiol sérique utilisant divers supports et des couples anticorps-traceurs différents (Graulet, 1999) a mis en évidence des différences d'exactitude de ces techniques et de variabilité des résultats d'une technique à l'autre. Ces divergences sont liées aux nombreux facteurs physicochimiques soit pH, force ionique, concentration protéique responsables des effets de matrice, à la spécificité de l'anticorps utilisé, à l'étalonnage et au modèle mathématique utilisé pour l'interprétation des signaux. En fonction des profils cliniques analysés, c'est-à-dire de la sensibilité désirée (Taieb et Lachgar-Keltoum, 2011), il est possible d'utiliser ces techniques directes et automatisées ou bien il est nécessaire de mettre en œuvre des dosages radio-immunologiques avec ou sans extraction du sérum.

I.2.5.1. Les marqueurs et systèmes chimiluminescents

Les marqueurs chimiluminescents émettent de la lumière après absorption d'énergie chimique. Les principaux marqueurs ou systèmes utilisés sont :

- les phtalhydrazides (luminol, isoluminol et dérivés),
- les esters d'acridinium,
- le système phosphatase alcaline-AMPPD (adamantyl méthoxy-phénylphosphate dioxétane),
- le système luciférine-luciférase.

Ils sont détectés par luminométrie.

I.2.5.1.1. Avantages : stabilité, signal très spécifique (pas de lumière parasite), acquisition rapide et grand dynamisme du signal.

I.2.5.1.2. Inconvénients : nécessité de posséder un luminomètre, signal souvent fugace (imprécision de la mesure), atténuation (« quenching ») possible (Gazométrie, 1996).

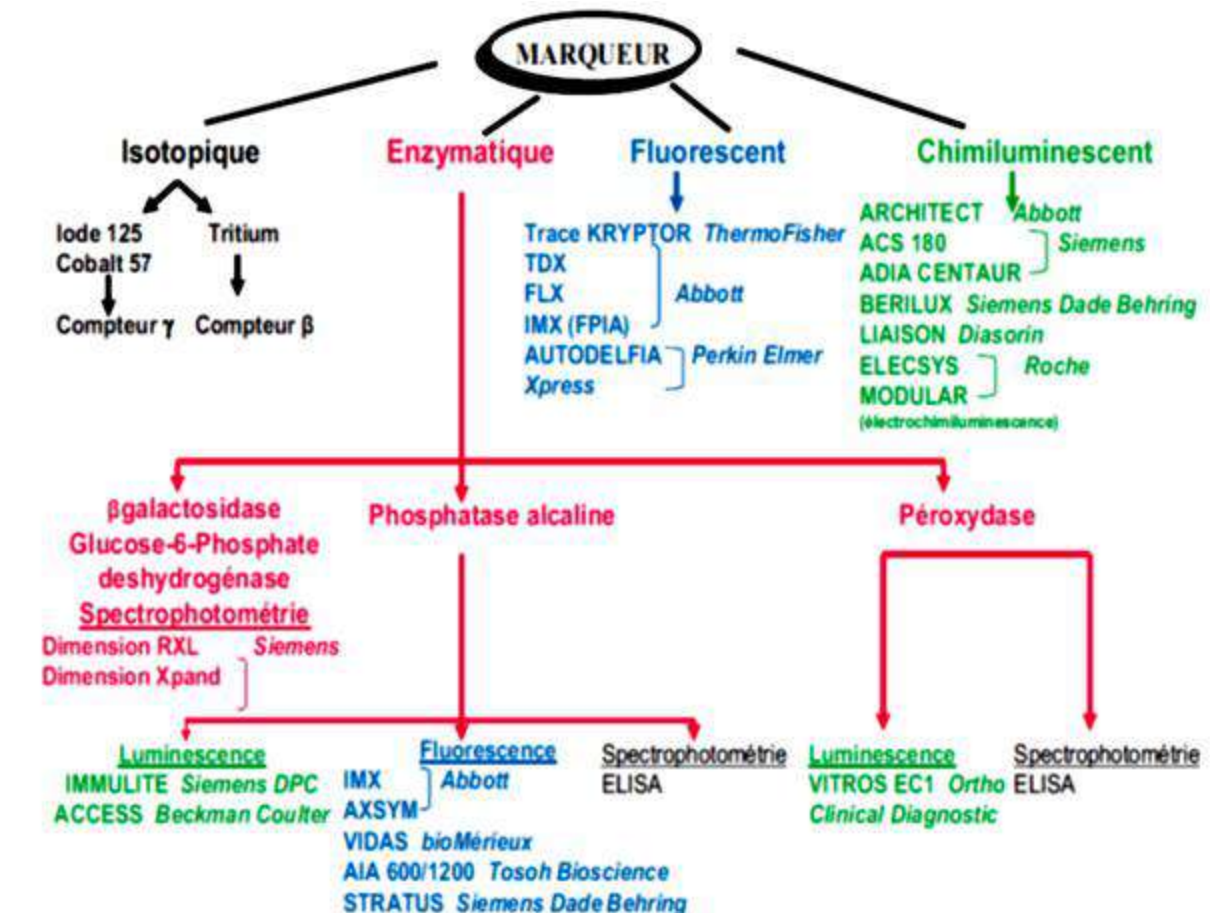


Figure 4 : Les différents marqueurs et systèmes de révélation utilisés en immunoanalyse (Taieb, 2011).

I.3. La physiologie du cycle ovarien chez la femme

I.3.1. Le cycle menstruel

Le cycle menstruel comprend deux phases successives qui sont la phase folliculaire et la phase lutéale. Elles sont délimitées par un évènement capital qui est l'ovulation. Les cycles ovariens se suivent et sont interdépendants les uns des autres, car ce sont en effet les modifications hormonales de la phase lutéale qui permettent d'induire la phase folliculaire du cycle suivant (Fig. 5). Le bon déroulement et la coordination de chacune de ces différentes phases impliquent une coopération étroite et des processus de régulation complexes entre

chacun des éléments de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. La durée moyenne d'un cycle menstruel normal est de 28 jours (entre 26 et 34 jours). La phase folliculaire dure de 12 à 20 jours alors que la durée de la phase lutéale est constante, c'est-à-dire de 14 jours (Geoffroy *et al.*, 2012).

I.3.1.1. Première phase du cycle : la phase folliculaire

Pendant la phase folliculaire, se déroulent la croissance et la maturation d'une cohorte de follicules ovariens, sous l'action de la sécrétion pulsatile des gonadotrophines d'origine hypophysaire (Fig. 6).

Lors de cette phase, la FSH dont l'action est conjuguée avec celle de la LH, stimule le développement folliculaire par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques à la FSH situés dans les cellules de la granulosa des follicules ovariens. A ce stade, les follicules sont constitués de cellules de la granulosa enfermées dans une sphère thécale. Les cellules de la thèque interne possèdent les récepteurs spécifiques à la LH et synthétisent sous l'action de cette dernière des androgènes (delta-4-androstènedione et testostérone) à partir de la voie métabolique du cholestérol. Les androgènes, transférés au niveau des cellules de la granulosa, sont transformés en estradiol sous l'action d'une enzyme aromatasé stimulée par la FSH (Taieb et Lachgar-Keltoum, 2011).

La FSH permet alors une augmentation de la taille des follicules et une stimulation de la sécrétion d'estradiol par les cellules de la granulosa. Elle entraîne également la mise en place de nouveaux récepteurs à la FSH dans les cellules de la granulosa, mais aussi de nouveaux récepteurs à la LH : l'aromatase des androgènes en estrogènes s'intensifie. Ce processus dure environ 14 jours pendant lesquels la sécrétion d'estradiol permet la prolifération de l'endomètre utérin et la mise en place de récepteurs aux estrogènes et de récepteurs à la progestérone.

Durant cette phase, la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires subit à la fois l'influence de la GnRH hypothalamique et le rétro-contrôle de l'estradiol et de l'inhibine B, produits par les cellules de la granulosa des follicules ovariens. Lorsque le taux plasmatique d'estradiol est bas en début de cycle, l'effet de rétro-contrôle est négatif. Enfin lorsque le taux

plasmatique d'estradiol atteint un certain seuil, 200 pg/mL environ, pendant au moins 2 jours, le rétro-contrôle négatif est interrompu. L'effet de l'estradiol devient facilitant et provoque la décharge pré-ovulatoire des gonadotrophines, sans qu'une augmentation de la sécrétion de la GnRH hypothalamique soit indispensable. Le follicule dominant répond rapidement à ce pic de gonadotrophines par l'achèvement de sa maturation, une sécrétion massive d'estradiol, la rupture folliculaire, l'ovulation puis la formation du corps jaune (Le Trong, 2008).

I.3.1.2. Deuxième phase du cycle : la phase lutéale

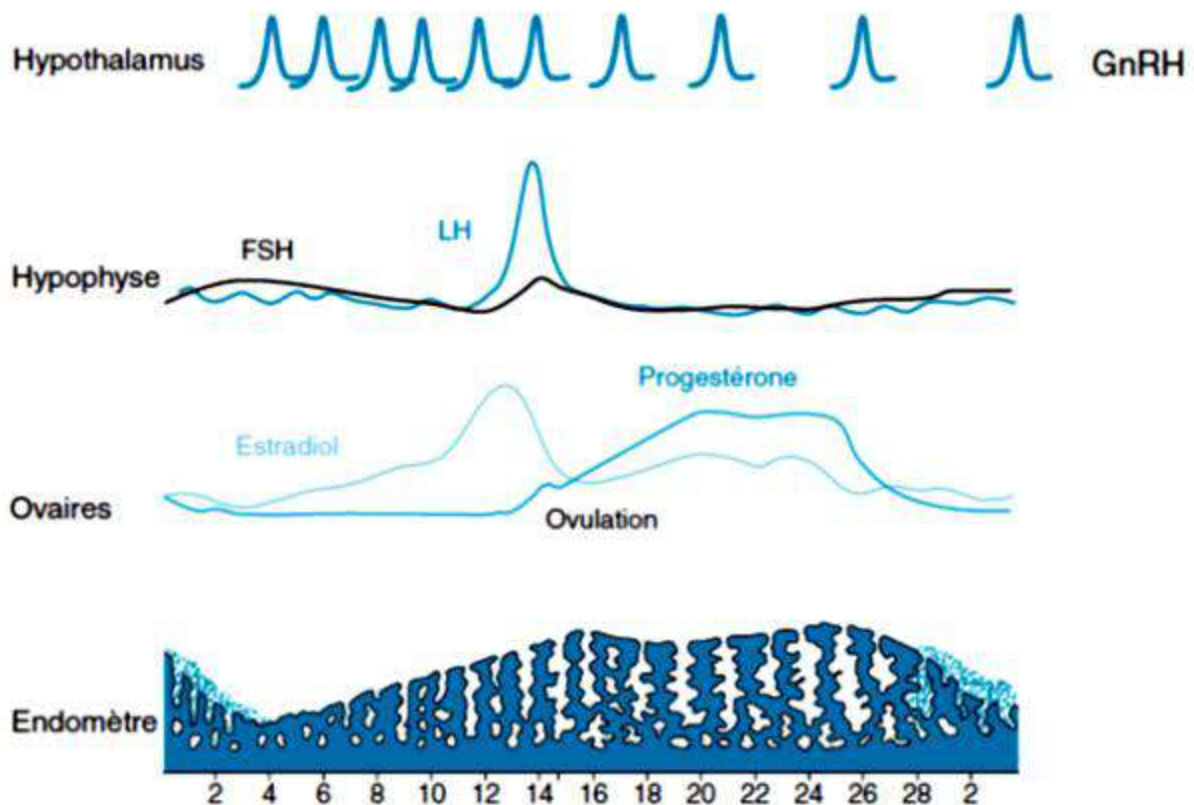


Figure 5 : Schéma du cycle menstruel avec les différents niveaux : pulsativité de la GnRH au niveau hypothalamique, sécrétion hypophysaire de LH et de FSH, recrutement folliculaire et production d'estradiol et de progestérone au niveau ovarien, prolifération et desquamation de l'endomètre responsable de règles (Christin-Maitr, 2013)

La deuxième phase du cycle correspond à la phase lutéale ou phase post-ovulatoire. Le corps jaune nouvellement formé sécrète à son tour des estrogènes dont le taux remonte, et aussi de la progestérone. L'action conjuguée des estrogènes et de la progestérone, dont les récepteurs spécifiques ont été mis en place lors de la phase folliculaire au niveau de l'endomètre, modifie la fonction endométriale. L'endomètre utérin arrête sa prolifération et devient un endomètre sécrétoire.

Durant cette phase, il existe une sécrétion continue de gonadotrophines. La stimulation du corps jaune est notamment assurée par la sécrétion de la LH post-ovulatoire. En l'absence de fécondation le corps jaune finit par régresser. A la fin du cycle, la lutéolyse et la chute des taux de progestérone et d'estrogènes plasmatiques permettent la desquamation de l'endomètre et l'apparition des règles.

I.3.2. folliculogénèse

Dans l'espèce humaine, le développement folliculaire est un processus lent. Les follicules humains commencent à se former chez le fœtus féminin pendant le quatrième mois de la grossesse (Gratius, 2011). Chaque ovaire contient entre 300 à 500 000 à la puberté. Sur ce stock, 400 à 450 follicules subiront un développement complet jusqu'à l'ovulation, tous les autres évoluant vers l'atrésie après un développement plus ou moins prononcé. La dégénérescence représente donc la destinée habituelle du follicule ovarien. L'évolution vers un follicule mûr pré-ovulatoire et l'ovulation peut être considérée comme une exception (Le Trong, 2008).

I.3.2.1. Phase de recrutement initial

Si les follicules présents à la puberté sont des follicules au stade primordial, seuls seront recrutés à chaque cycle des follicules au stade pré-antral. Ceci implique une évolution des follicules du stade primordial au stade pré-antral à partir de la puberté. Cette phase de croissance du stade primordial au stade pré-antral marque le premier temps de la folliculogénèse correspondant au recrutement initial des follicules (Fig. 6). Elle se déroule sous le contrôle de facteurs de croissance et dure environ 180 jours. Pendant cette période les gonadotrophines n'ont pas d'influence.

I.3.2.2. Phase de recrutement cyclique

La seconde phase de la folliculogénèse est celle du recrutement cyclique, sélection et maturation des follicules pré-antraux jusqu'au stade du follicule dominant mature, qui permettra l'ovulation. Cette phase décisive dure environ 20 jours et se trouve sous la dépendance des gonadotrophines.

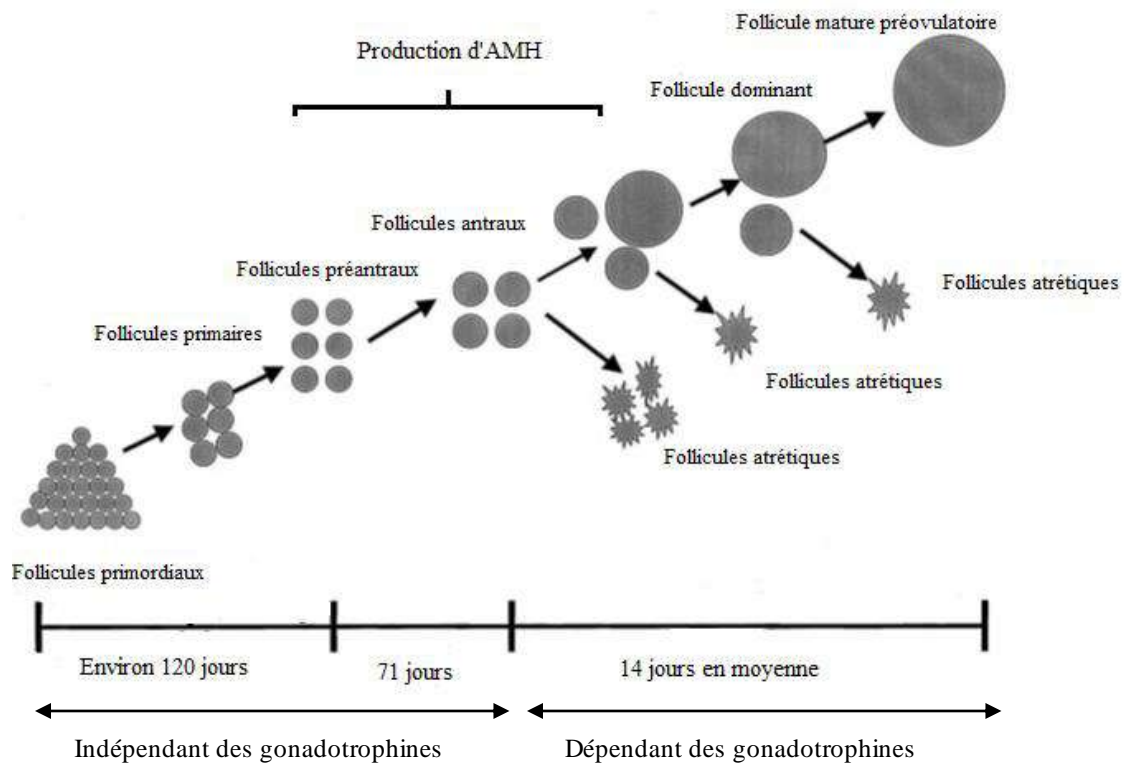


Figure 6 : Schéma de la folliculogénèse montrant une étape initiale indépendante des gonadotrophines et une étape finale dépendante des gonadotrophines, du stade primordial au stade préovulatoire (Streuli *et al.*, 2013)

I.3.3. Compte des Follicules Antraux (CFA)

On estime que 20 à 150 follicules primordiaux (0,05 à 2 mm) entrent en croissance à chaque cycle. Une petite proportion se développe en follicules pré antraux puis antraux (2 à 9 mm), les autres s'atrécient. Ces follicules sont très sensibles et réceptifs à la FSH, et sont décrits comme les follicules « sélectionnables ». Ils sont facilement visualisables par une échographie pelvienne endovaginale, réalisée en début de cycle (entre le 1er et le 4^{ème} jour du cycle au plus tard).

Avec le vieillissement des femmes, la diminution du nombre de follicules primordiaux est parallèle à la diminution de la taille de la cohorte des follicules antraux sensibles à la FSH. Ces dernières années plusieurs études ont publié la relation entre le CFA total et la réponse ovarienne en FIV. Il s'agit d'un marqueur quantitatif. Par ailleurs la qualité des follicules ne peut être évaluée par leur aspect échographique. Il est important également de visualiser la présence anormale d'une avance de maturation folliculaire (follicule de plus de 10 mm).

Comme le CFA est bien corrélé à la réponse à la stimulation ovarienne maximale en termes de rendement ovocytaire, on peut en déduire que certains follicules peuvent être «sauvés» dès les premiers stades de l'atréxie par une stimulation gonadotrope. Le seul inconvénient est que le CFA est dépendante de l'opérateur et de la technique utilisée (2 ou 3 dimensions) (Talon, 2013).

I.4. Infertilité et prise en charge en AMP

L'infertilité est l'incapacité à procréer avec absence de grossesse après un minimum d'un an de rapports sexuels non protégés. La prise en charge de l'infertilité comprend tout d'abord la recherche des facteurs étiologiques. Il est important de les identifier pour une prise en charge adaptée en PMA (Lemerle, 2007).

I.4.1. Assistance médicale à la procréation

Les techniques de PMA sont un outil indispensable pour la prise en charge de l'infertilité du couple depuis la première naissance par FIV en 1978. Elles sont définies par l'ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant, devant la demande d'un couple, la procréation en dehors du processus naturel (Samuel *et al.*, 2008).

I.4.2. Stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne constitue un des principaux outils dans le traitement des couples pris en charge en AMP. Elle a pour objectif d'augmenter le nombre d'ovocytes recueillis par cycle et, ainsi, les chances de fécondabilité. Avec le développement des techniques de monitoring de la réponse ovarienne (dosages hormonaux et échographie). (Toledano *et al.*, 2012).

Avant la stimulation, l'estradiolémie permet de vérifier la désensibilisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire lorsque l'on utilise un protocole antagoniste de la GnRH. Au cours de la stimulation, l'estradiolémie est le reflet de la maturation folliculaire. (Taieb *et al.*, 2003). Deux types de stimulation de l'ovulation doivent être distingués.

I.4.2.1. La stimulation mono folliculaire

Est destinée à obtenir la croissance et la maturation d'un seul follicule. Cette technique est essentiellement utilisée chez les patientes dont le facteur principal d'infertilité est un trouble sévère de l'ovulation. Pour ces patientes qui n'ovulent que rarement, l'obtention d'un seul follicule pré-ovulatoire est en général suffisante pour atteindre la grossesse.

I.4.2.2. La stimulation pluri folliculaire

Visé à obtenir un grand nombre de follicules pré-ovulatoires, en vue d'une Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI). L'inconvénient de ces traitements est le risque d'hyperstimulation ovarienne, l'incidence de grossesses multiples étant liée au nombre d'embryons transférés (Samuel *et al.*, 2008).

I.4.3. Mode d'administration de l'antagoniste de la GnRH

Ce type de protocole d'administration de la FSH exogène induit un développement multi-folliculaire. L'ajout d'un antagoniste de la GnRH a pour objectif de prévenir les élévations prématurées de LH, (Toledano *et al.*, 2012) ce qui correspond à une taille folliculaire supérieur à 12 mm à partir de j6 ou j8 de stimulation. L'introduction de l'antagoniste en fonction de la taille folliculaire ; le taux d'estradiol et des jours de stimulation (Fig. 7) (Lamazou et Levailant, 2011).

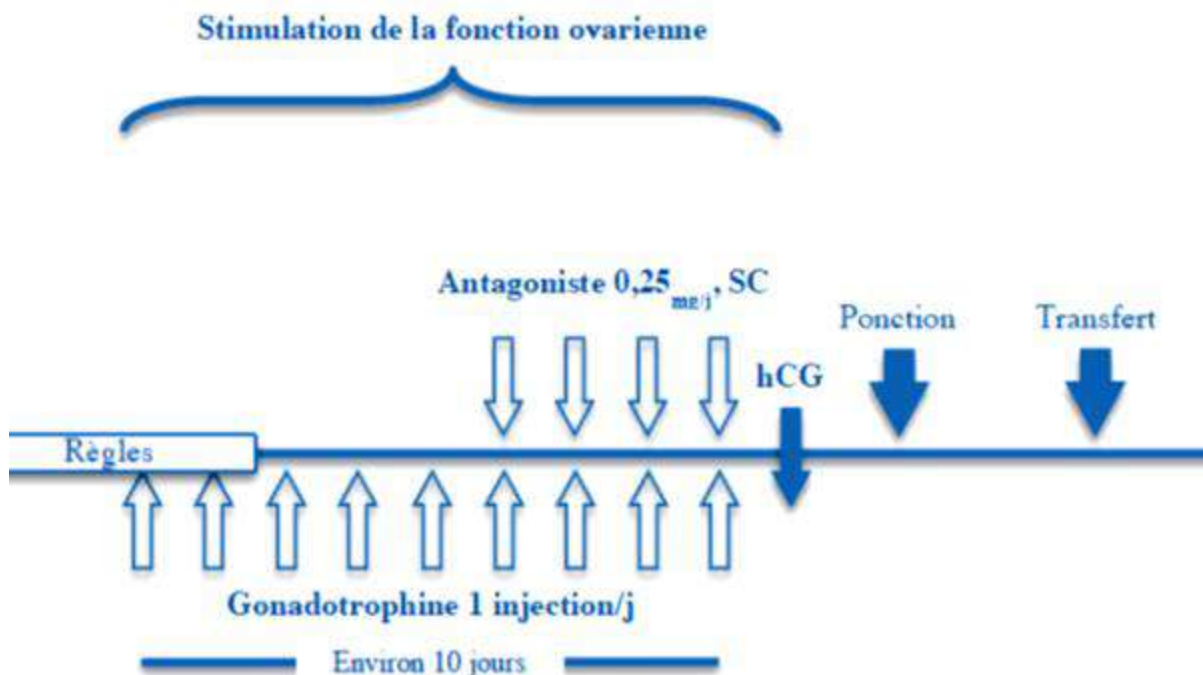


Figure 7 : schéma d'un protocole antagoniste de la GnRH

I.4.3.1. Bases moléculaires et fonction des antagonistes de la GnRH

La molécule de l'antagoniste de la GnRH diffère de la GnRH par des substitutions d'acides aminés au niveau de sa partie NH₂-terminale et au niveau du site de liaison au récepteur. Cette structure permet à l'antagoniste de la GnRH de rentrer en compétition avec la GnRH endogène en se liant à son récepteur, entraînant une inhibition rapide de la sécrétion des gonadotrophines et des hormones stéroïdiennes. L'inhibition du pic spontané de LH par les agonistes de la GnRH requiert au moins 7 jours. Le premier temps de la liaison de l'agoniste de la GnRH au récepteur de la GnRH a d'abord un effet stimulant et ensuite un effet d'inhibition, une fois les récepteurs saturés. L'antagoniste, lui, assure son rôle de prévention du pic de LH en quelques heures (Devroey *et al.*, 2009).

I.4.3.2. Intérêt de l'antagoniste de la GnRH

L'introduction des antagonistes de la GnRH dans les protocoles de stimulation en vue de FIV offre un plus grand confort d'utilisation pour les patientes liées à la moindre durée du traitement, au nombre réduit d'injections et à l'absence d'effets secondaires (Guivarc *et al.*, 2010). Le protocole antagoniste est le plus souvent utilisé en première intention, quelque soit la réserve ovarienne (Talon, 2013).

II. Matériel et méthodes

II.1. Description de la population

L'étude rétrospective a été menée au Centre HAYET de fertilité sur 133 femmes recrutées, parmi la population de différentes régions d'Algérie, entre octobre 2015 et mars 2016. Toutes les patientes bénéficiant d'un cycle d'ICSI au cours de cette période ont été incluses. On a donc réalisé un bilan hormonal pré thérapeutique comprenant le taux de FSH, AMH, estradiol et de LH, et le monitoring échographique de chaque patiente, et au cours de la stimulation ovarienne on a réalisé le dosage de l'estradiol et le monitoring échographique. Sur les 133 cycles de stimulation ovarienne utilisant un protocole antagoniste de la GnRH ayant conduit à une ponction d'ovocytes dans le service durant cette période.

II.1.1. Type d'infécondité et durée moyenne d'infécondité

Les 1/7 des cycles sont réalisés chez des patientes présentant une infécondité secondaire dont la durée moyenne est de 06 années (Tableau 2).

Tableau 2 : Type et durée de l'infécondité, dans la population de l'étude (n=133)

Type d'infertilité		
Primaire	87%	(n=116)
Secondaire	13%	(n=17)
Durée moyenne de l'infertilité	06 année \pm 4,2	

II.1.2. Caractéristiques cliniques

L'âge moyen de la population féminine est 31,4 ans. Toute les patientes sont non fumeuses (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de la population féminine sur 133 cycles

Caractéristiques Clinique		
Age moyen (années)	31,4	(22 – 48) \pm 4,9
Non fumeuses	100 %	(n=133)

II.2. Protocole de stimulation ovarienne

Toutes les patientes ont bénéficié d'un protocole de type antagoniste de la GnRH

II.2.1. Stimulation ovarienne

L'administration de gonadotrophine (PUREGON[®] ; MENOPUR[®] ; GONAL-f[®]) par des doses comprises entre 150 UI et 450 UI ont été réalisées jusqu'au jour de l'injection d'human chorionic gonadotrophine (HCG). Les doses de départ ont été déterminées en fonction de l'âge, l'indice de masse corporelle, et de la réserve ovarienne estimée (FSH, CFA, AMH). La dose de gonadotrophine pouvait être modifiée au cours du cycle en fonction de la réponse ovarienne. Nous avons analysé rétrospectivement les résultats obtenus.

II.2.1.1 Modalités de surveillance de la stimulation ovarienne

a. Monitoring échographique

Le monitoring échographique des patientes incluses dans l'étude est réalisé par le médecin exclusivement dans le Centre HAYET. Le follicule est mesuré dans ses deux dimensions de façon perpendiculaire en prenant en compte sa localisation et son évolution morphologique. La taille retenue est la moyenne de ces deux diamètres.

Les mesures des follicules sont reportées en temps réel sur la feuille de stimulation de chaque patiente.

b. Monitoring biologique

Il repose essentiellement sur le dosage de l'oestradiol plasmatique, qui précise la valeur fonctionnelle des follicules et sur le dosage de LH qui dépiste un éventuel pic de sécrétion endogène. Les bilans sont réalisés au laboratoire du Centre HAYET.

II.2.2. Dosage de l'estradiol

II.2.2.1. Milieu biologique et modalité de recueil

Les prélèvements sanguins, sont effectués par ponction veineuse sur tube de prélèvement (sec, héparine), les échantillons ont été traités sur l'automate ACCESS2 Beckman Coulter.

II.2.2.2. Recueil et préparation de l'échantillon

Nature de l'échantillon : sérum ou plasma (héparine).

- Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau de la veine du pli du coude après pose d'un garrot ; chez des femmes au cours de la stimulation et en position demi-assise. Nous avons prélevé pour chaque patiente 4 ml de sang sur un tube contenant de l'héparinate de lithium ou un tube sec.

- Pour les sérums, nous avons laissé les échantillons coaguler complètement avant la centrifugation en gardant les tubes toujours bouchés.
- Dans les deux heures suivant la centrifugation, ne pas conserver les échantillons dans des tubes à température ambiante 15 à 30°C pendant plus de huit heures.
- Si le dosage n'est pas terminé dans les huit heures qui suivent, on réfrigère les échantillons entre 2 et 8°C.
- Si le dosage n'est pas terminé dans les 48 heures qui suivent, ou pour l'expédition des échantillons, congeler à -20°C ou à une température inférieure. Et ne décongeler les échantillons qu'une fois.

Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, s'assurer que toute fibrine résiduelle et toute matière cellulaire ont été éliminées avant l'analyse.

II.2.2.3. Matériel nécessaire

- Packs Réactifs Access Estradiol
 - Calibrateur : Access Estradiol Calibrators
- Fournis à des concentrations de zéro et approximativement 106, 570, 1800, 3100 et 4800 pg/mL (389, 2092, 6608, 11 380 et 17 621 pmol/L).
- Substrat : Access Substrate
 - Automate, Access2,
- Solution de lavage : Access Wash Buffer.
- Access Estradiol Calibrator S0
 - Control

II.2.2.4. Automate, Access 2

Access 2 est un système d'immunoanalyse multiparamétrique, entièrement automatisé, utilisant comme phase solide des microparticules paramagnétiques. La révélation est réalisée par chimiluminescence directe. L'automate présente un accès continu permettant un chargement des échantillons, des réactifs et des consommables, sans interruption du flux d'analyses. Il possède un compartiment «réactifs» réfrigéré à 4°C pour une stabilité, avec 24 positions et une agitation automatique et permanente de la phase solide. Il utilise la sonde de prélèvement des échantillons avec contrôle d'intégralité du prélèvement et du réactif (détection de caillot et de bulles). L'incubation des dosages s'effectue dans une couronne ce qui permet au fabricant de modifier en fonction des paramètres les temps d'incubation et de réaliser des dosages en deux étapes. Il présente une interface utilisateur de type «Windows» conviviale

pour la programmation des dilutions, contrôles, tests réflexes en cascade et procédures de maintenance. Sa Capacité de 60 échantillons à bord (en 6 plateaux de 10) avec possibilité de chargement en continu et rajout possible de réactif en cours d'analyse sans interruption avec une cadence optimale jusqu'à 100 tests par heure (premier résultat en 15 minutes pour les incubations les plus courtes, puis un résultat toutes les 15 secondes). La phase solide est constituée d'une suspension de microparticules paramagnétiques sur lesquelles sont fixés l'anticorps ou l'antigène. L'ensemble de la réaction se déroule dans une cuvette à usage unique à l'intérieur de laquelle sont distribués successivement les échantillons. La réaction se déroule à 37°C.

II.2.2.5. Principe du test estradiol

Le test Access Estradiol est un test immuno-enzymatique de compétition. Un échantillon est déposé dans une cuvette réactionnelle avec des particules magnétiques sensibilisées avec des complexes anticorps de chèvre anti-lapin-anticorps de lapin anti-estradiol et une solution de protéines tamponnée par du TRIS. Après 20 minutes, le conjugué estradiol-phosphatase alcaline est ajouté. L'estradiol contenu dans l'échantillon entre en compétition avec le conjugué estradiol - phosphatase alcaline pour les sites de liaison sur une quantité limitée d'anticorps spécifiques anti-estradiol. Après incubation dans une cuvette réactionnelle (Fig. 8), les matériels liés à la phase solide sont maintenus dans un champ magnétique tandis que les matériels non liés sont éliminés par lavage. Puis, le substrat chimioluminescent, Lumi-Phos* 530 est ajouté à la cuvette réactionnelle et la lumière générée par la réaction est mesurée à l'aide d'un luminomètre. La production de lumière est inversement proportionnelle à la concentration d'estradiol présente dans l'échantillon. La quantité d'analyte présente dans l'échantillon est déterminée à l'aide d'une courbe d'étalonnage multi-points mise en mémoire.

II.2.2.6. Résultats

Les résultats sont calculés automatiquement par rapport à une courbe de calibration mémorisée dans l'automate. En ce qui concerne la calibration, une courbe «maîtresse» réalisée en usine pour chaque lot de réactif est introduite dans l'automate à l'aide d'une carte de codes à barres.

II.2.2.7. L'étalonnage

La calibration au laboratoire s'effectue en deux points dosés en double pour «recaler» le système par rapport à la courbe maîtresse (le réajustement s'effectue par un triple dosage des calibrants lors d'un changement de lot de réactif). Ceci permet de minimiser la

variabilité inter-instruments et celle liée aux facteurs environnementaux et au vieillissement des réactifs. La validité du réajustement de la courbe de calibration est évaluée par rapport à une série de paramètres de qualité (qualité de la précision des prélèvements par les CV de répétabilité des doublets ou des triplets des points de calibration, rapport de la moyenne de leurs RLU, pente de la courbe de re-calibration et déviation de chacun des calibrants par rapport à la courbe maîtresse). La durée de validité des courbes d'étalonnage et celle des réactifs à bord de l'appareil dépend des dosages, elle est comprise entre 7 et 28 jours, pour l'estradiol la courbe validé pendant 14 jour. Il est possible sur cet automate de calibrer et de garder en mémoire plusieurs lots de réactifs, de contrôles et de calibrateurs.

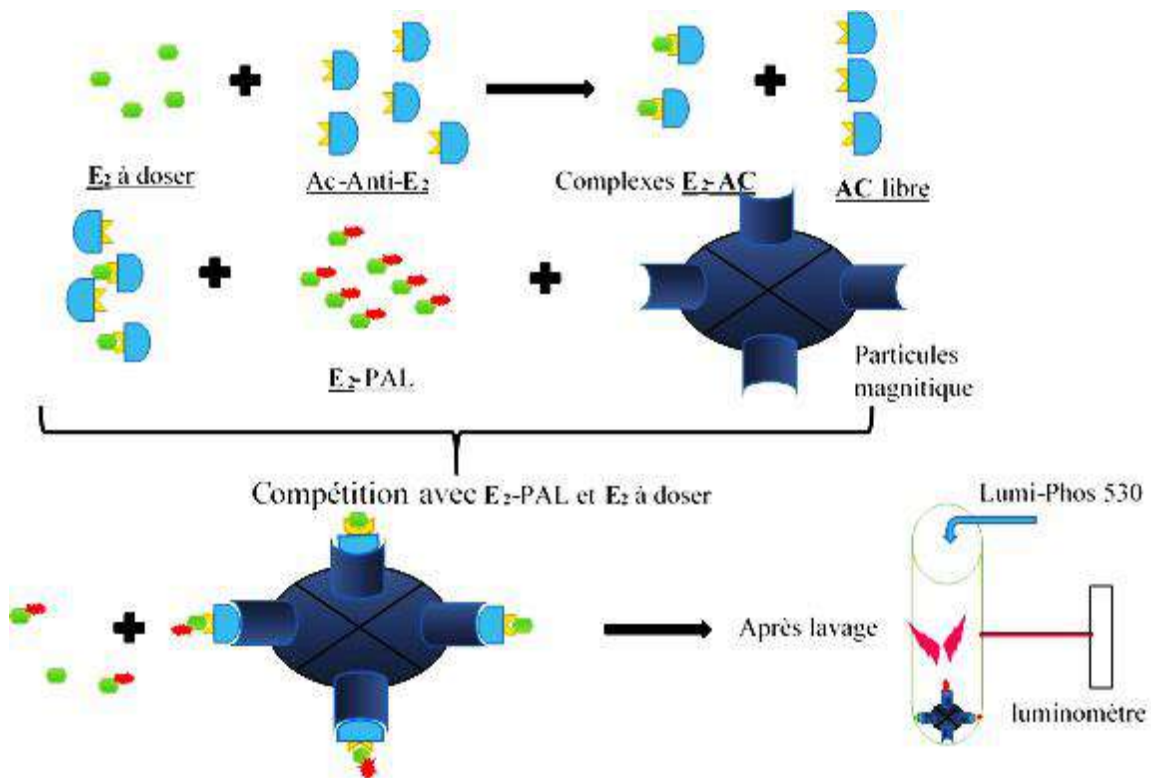


Figure 8 : Principe du dosage de l'estradiol et de la réaction de chimiluminescence sur l'Access2

II.2.2.8. Limites de la technique

a) Les échantillons peuvent être dosés avec précision dans un intervalle analytique défini par la limite inférieure de détection et la valeur du calibrateur le plus concentré (approximativement 20–4800 pg/mL [73–17 621 pmol/L]).

- Si un échantillon contient moins que la limite inférieure de détection du test, rendre les résultats comme inférieurs à cette valeur (c.-à-d. < 20 pg/mL [< 73 pmol/L]).

- Si un échantillon contient plus que la valeur indiquée du calibrateur le plus concentré, Access Estradiol Calibrateur (S5), rendre le résultat comme supérieur à cette valeur (c.-à-d. > 4800 pg/mL [> 17 621 pmol/L]).

4800 pg/mL [$> 17\,621$ pmol/L]). Ou bien, on dilue un volume de l'échantillon avec un volume du calibrateur Access Estradiol Calibrator S0. Le système rend les résultats ajustés pour la dilution.

b) Les résultats du test Access Estradiol doivent être interprétés à la lumière du tableau clinique complet de la patiente, y compris : les symptômes, l'anamnèse, la stimulation ovarienne, les résultats provenant de tests supplémentaires ou répétition et toute autre information appropriée.

c). Les valeurs en œstradiol provenant de femmes au cours de la stimulation ovarienne peuvent être affectées par des taux élevés d'œstradiol tels que ceux présents durant les derniers jours de stimulation.

II.2.2.9 Gamme de dosage

Les concentrations d'œstradiol ont été dosées dans des échantillons de sérum des femmes pendant la stimulation ovarienne en utilisant le test Access Estradiol, peuvent varier avec l'âge, dose de gonadotrophine et le réserve ovarienne. Les valeurs de référence des concentrations en œstradiol sont données ci-dessous.

Tableau 4 : Valeurs physiologiques de l'œstradiol au cours de la stimulation

	Unités conventionnelles (pg/mL)	Unités internationales (pmol/L)
Stimulation ovarienne (technique directe)	< 20 - > 4800	< 75 - > 18 000

II.2.2.10. Sensibilité analytique

La plus faible concentration détectable de l'œstradiol distincte de zéro (Access Estradiol Calibrator S0) avec un intervalle de confiance de 95% est de 20 pg/mL (73 pmol/L). Cette valeur est déterminée en traitant une courbe d'étalonnage complète de 6 points, des contrôles et 10 répliquât du calibrateur zéro dans plusieurs dosages. La valeur de la sensibilité analytique est interpolée d'après la courbe au point situé à deux écarts-types du signal ajusté à zéro du calibrateur (Beckman Coulter, 2011).

II.2.3. Introduction de l'antagoniste

L'antagoniste de la GnRH, (Cetrotide® ou Orgalutran®) est introduit en fonction des résultats du monitoring échographique, de façon quotidienne à partir du 6^{ème} jour de stimulation

ou lorsque l'un des follicules recrutés atteint 14 mm, jusqu'au jour du déclenchement à la dose de 0,25 mg/jour.

II.2.4. Rythme de surveillance

Les résultats du monitoring échographique et biologique sont évalués quotidiennement au cours du staff pluridisciplinaire, en présence des opérateurs échographistes. Le rythme de surveillance est réévalué tous les jours et adapté en fonction de la réponse ovarienne de la patiente. La décision de déclenchement est prise de façon collégiale

II.2.5. Déclenchement

Le déclenchement est assuré par l'injection de 250 ug d'hCG recombinante Ovitrelle® par voie sous-cutanée, quand au moins la plupart des follicules de 16 mm de diamètre sont visibles à l'échographie avec un taux d'estradiol entre 200 pg/mL et 300 pg/ml par follicule de ce type. La décision de déclenchement est prise par le staff pluridisciplinaire quotidien du Service de Biologie et Médecine de la Reproduction.

II.2.6. Ponction ovocytaire

La ponction ovocytaire est programmée 36 heures après le déclenchement. Elle se déroule au Bloc Opératoire du Centre sous anesthésie locale ou générale.

II.3. Paramètres étudiés

Les critères d'exclusion de l'étude étaient : l'âge, CFA, le taux d'estradiol au cours de la stimulation et le jour de déclenchement, le nombre total des follicules, le nombre total des follicules dont le diamètre est entre 17mm et 21 mm, le nombre total d'ovocytes recueillis et le nombre total d'ovocytes mature.

L'aspect quantitatif de la réserve ovarienne a été apprécié par le nombre total des ovocytes recueillis lors de la ponction ovarienne, quelle que soit leur qualité en termes de maturité nucléaire (ovocytes matures en métaphase II plus ovocytes immatures en prophase I ou métaphase I).

La qualité ovocytaire a été appréciée par le taux d'ovocytes matures sur le plan nucléaire (est égal au nombre d'ovocytes en métaphase II divisé par le nombre d'ovocytes totaux).

III. Résultats et discussions

III.1. Résultat

III.1.1. Répartition de la population

Les études montrent que la fertilité diminue à partir de 30 ans avec une franche cassure après 35 ans (Velde et Pearson, 2002 ; Broekmans *et al.*, 2009 ; Kimberly *et al.*, 2011). Ceci s'explique par la diminution quantitative du pool de follicules primordiaux et par l'altération de la qualité ovocytaire (Broekmans *et al.*, 2009) (Fig. 9).

L'âge est un facteur indispensable dans la prise en charge des femmes infertiles. Mais d'autres marqueurs sont utiles pour identifier, chez des femmes jeunes, une insuffisance ovarienne et, chez des femmes plus âgées, celles qui ont des chances acceptables en programme de FIV (Lemerle, 2007).

D'après les études mentionnées ci-dessus, la population est partagée en trois catégories d'âge :

Catégorie I : de 20 à 29 ans ; 53 patientes avec une moyenne $26,81 \pm 2,21$ ans.

Catégorie II : de 30 à 34 ans ; 44 patientes avec une moyenne $32,06 \pm 1,51$ ans.

Catégorie III : de 35 à 48 ans ; 36 patientes avec une moyenne $37,58 \pm 3,01$ ans.(Fig. 9)

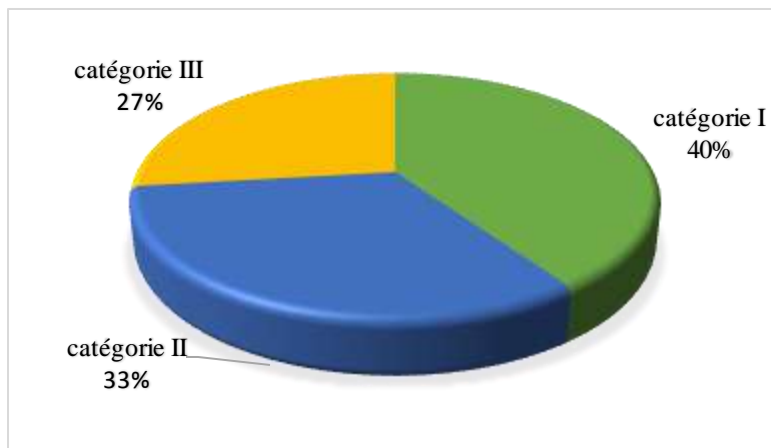


Figure 9 : Répartition d'âge des patientes

III.1.2. Bilan hormonal et marqueurs de la réserve ovarienne global

Pour toutes ces patientes, un dosage d'AMH sérique a été réalisé avec le même kit Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ultrasensible et le dosage de FSH, LH, estradiol au deuxième jour et l'estradiol le jour de déclenchement a été réalisé par l'automate ACCESS2 Beckman Coulter, (technique enzymatique par principe luminescence).

Le bilan hormonal à J2 est normal dans la majorité des patientes : taux moyen de FSH à 7,12 UI/L, taux moyen de LH à 6,06 UI/L, taux moyen d'estradiol à 59,29 pg/mL.

Les patientes ont en moyenne une réserve ovarienne normale : taux d'AMH moyen de 4,5 ng/mL, CFA moyen de 14 follicules.

Tableau 5 : Caractéristiques biologique de la population féminine sur 133 cycles

Bilan hormonal à J2	
FSH (UI/L)	7,12 ± 2,5
LH (UI/L)	6,06 ± 5,6
E ₂ (pg/mL)	59 ± 44
Marqueurs de la réserve ovarienne	
CFA	14 ± 7
AMH (pg/mL)	4,5 ± 4,4

III.1.3. Bilan hormonal et marqueurs de la réserve ovarienne en fonction des catégories d'âge

III.1.3.1. Avant la stimulation

Le bilan hormonal au 2^{ème} jour du cycle de la catégorie I est caractérisé par un taux moyen d'estradiol de 58,1 pg/mL, un taux de FSH de 6,34 UI/L, et un taux d'AMH de 6,02 ng/ml et un CFA de 21. Pour la catégorie II est caractérisé par un taux moyen d'estradiol de 58,34 pg/mL, un taux de FSH de 7,19 UI/L, et un taux d'AMH de 4,7 ng/ml et un CFA de 14, et les paramètres qui sont présentés la catégorie III est caractérisé par un taux moyen d'estradiol de 60,88 pg/mL, un taux de FSH de 8,17 UI/L, et un taux d'AMH de 3,4 ng/ml et un CFA de 11.

Tableau 6 : Caractéristiques biologique de la population féminine selon la répartition des âges sur 133 cycles avant la stimulation

	Catégorie I	Catégorie II	Catégorie III
Age (ans)	26,81 ± 2,21	32,06 ± 1,51	37,58 ± 3,01
FSH en UI/L	6,34 ± 1,78	7,19 ± 2,29	8,17 ± 3,33
E ₂ en pg/mL	58,1 ± 20,47	58,34 ± 17,49	60,88 ± 19,18
J 2 CFA	21 ± 8,47	14 ± 6,83	11 ± 7,15
AMH en ng/ml	6,02 ± 4,4	4,7 ± 4,38	3,4 ± 4,11

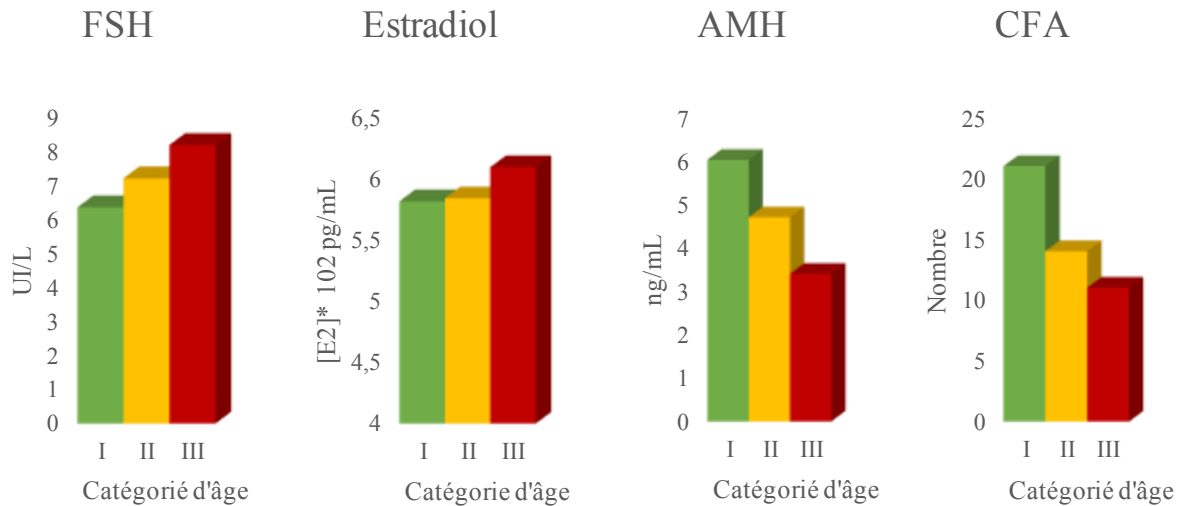


Figure 10 : Comparaison des bilans hormonaux et des marqueurs de la réserve ovarienne au 2^{ème} jour du cycle entre les trois catégories

Au vue de la Fig 10, il est remarqué une augmentation proportionnelle des taux de FSH et de l'estradiol et une diminution proportionnelle des taux d'AMH et le nombre de CFA en fonction de l'âge.

III.1.3.2. Jour du déclenchement

Les taux moyens d'estradiol le jour du déclenchement pour les catégories I, II et III est de 2246 pg/mL ; 1965 pg/mL ; 1601 pg/mL successivement. Le nombre de follicules dont la taille est supérieure ou égale à 14 mm le jour du déclenchement est 13,77 ; 11,36 ; 8,44 successivement. Le nombre de follicules dont la taille est entre 17mm et 21mm le jour du déclenchement est 5,8 ; 5,02 ; 3,88 respectivement (Tableau 7).

III.1.3.3. Ponction ovocytaire

Les résultats sont mentionnés dans le tableau 7. Le nombre moyen d'ovocytes recueillis par tentative pour les catégories I, II et III est de 8,79 ; 7,81 ; 7,81, respectivement. Le nombre moyen d'ovocytes matures obtenus est de 6,81 ; 5,97 ; 3,80 respectivement (Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques biologique de la population féminine selon la répartition d'âge sur 133 cycles après la stimulation

		Catégorie I	Catégorie II	Catégorie III
	E2	2246 ± 1254	1965 ± 1088	1601 ± 906
J final	follicule total	13,77 ± 5,6	11,36 ± 5,16	8,44 ± 4,59
	follicule (17 - 21)	5,8 ± 3,06	5,02 ± 2,02	3,88 ± 2,50
ponction	ovocyte total	8,79 ± 4,94	7,81 ± 4,98	5,5 ± 4,26
	ovocyte M II	6,81 ± 3,99	5,97 ± 4,06	3,80 ± 0,90

La Fig.11 représente une diminution proportionnelle des taux d'estradiol et le nombre des follicules le jour de déclenchement, par la suite on observe un abaissement significatif de nombre d'ovocyte après la ponction en fonction de l'âge.

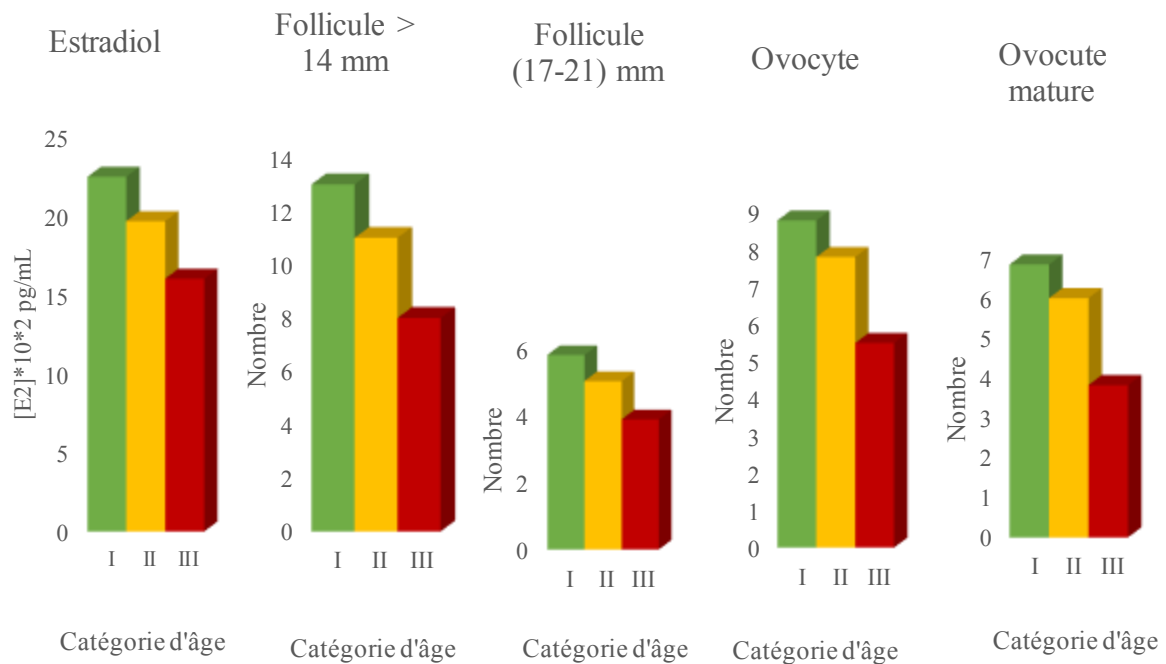


Figure 11 : Résultats de stimulation au jour de déclenchement et de ponction selon les catégories d'âges

III.1.4. Analyse statistique

Le recueil de données a été effectué à l'aide du logiciel Excel 2013® de Microsoft®. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne, médiane et valeurs extrêmes ou écart type (pour les variables quantitatives). Les valeurs de $p < 0.05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

III.1.4.1. Taux d'estradiol et âge féminin

On observe une corrélation inversé ($a = -66,526$) entre le taux d'estradiol le jour de déclenchement et l'âge des femmes ($R_{cal} = 0,29$; $R_{th} = 0,14$) (Fig. 12). L'élévation de l'âge de la femme est associée à une diminution de la concentration sérique d'E2 le jour de déclenchement. Ainsi, chez les femmes âgées de catégorie III, le taux d'E2 est de 1601 ± 906 pg/mL, légèrement faible que chez les femmes de catégorie II soit 1965 ± 1088 pg/mL et significativement faible que chez les femmes de catégorie I soit 2246 ± 1254 pg/mL.

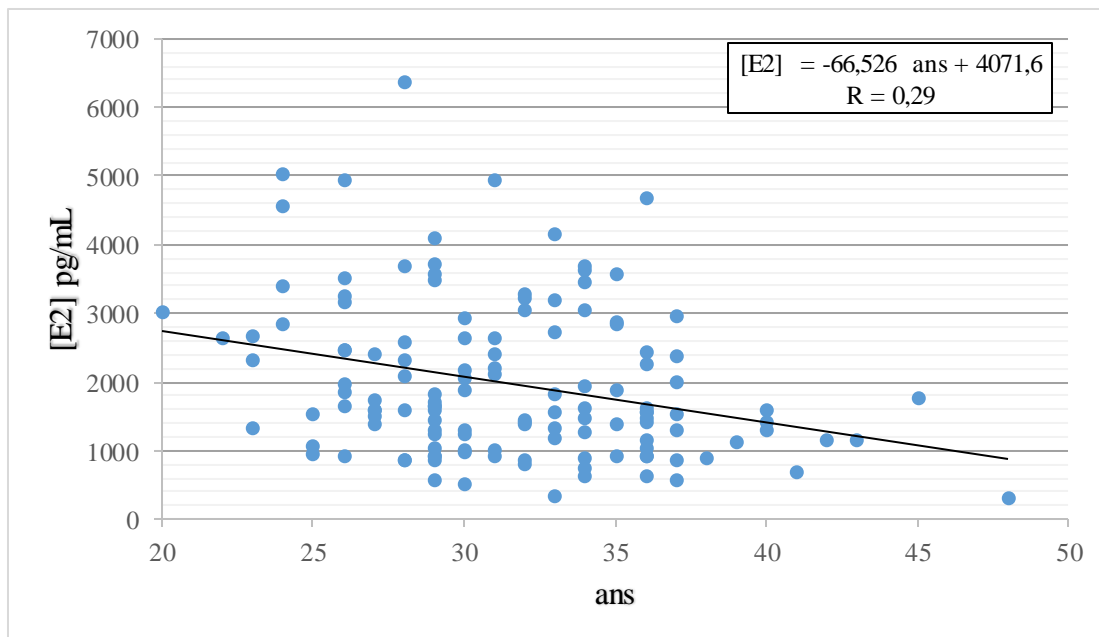


Figure 12 : Évolution des concentrations sériques d'E2 en fonction de l'âge des patientes.

III.1.4.2. Taux d'estradiol et nombre de jour de stimulation

On note une corrélation entre le taux d'estradiol et le nombre du jour de stimulation pour les trois catégories I, II, III ($R_{cal} = 0,65$; $R_{cal} = 0,66$; $R_{cal} = 0,68$; par contre $R_{th} = 0,14$) respectivement (Fig. 13, 14 et 15).

Chez les patientes de catégorie I, au cours de la stimulation, la moyenne d'augmentation d'estradiol par jour est de 388 pg/mL, d'autre part chez les patientes de catégorie II l'estradiol augmente 328 pg/mL par jour et les patientes de catégorie III l'estradiol agrandis 255 pg/mL par Jour.

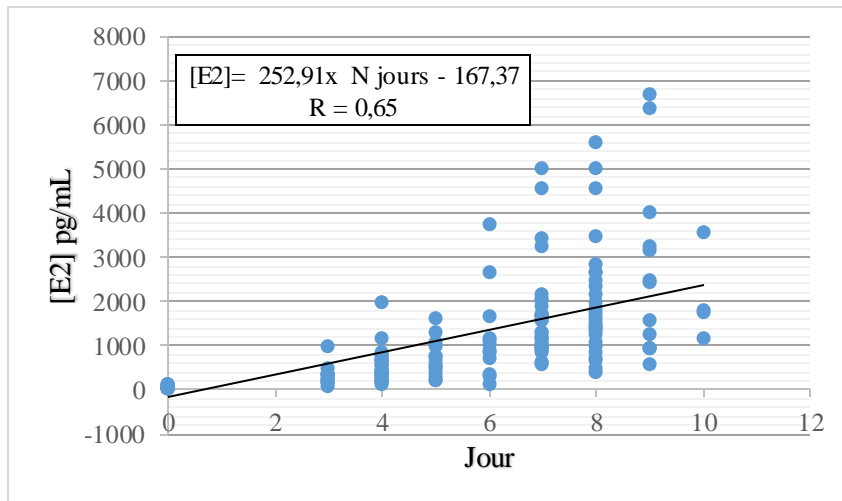


Figure 13 : Évolution des concentrations sériques d'E2 en fonction du nombre des jours de stimulation chez les femmes catégorie I

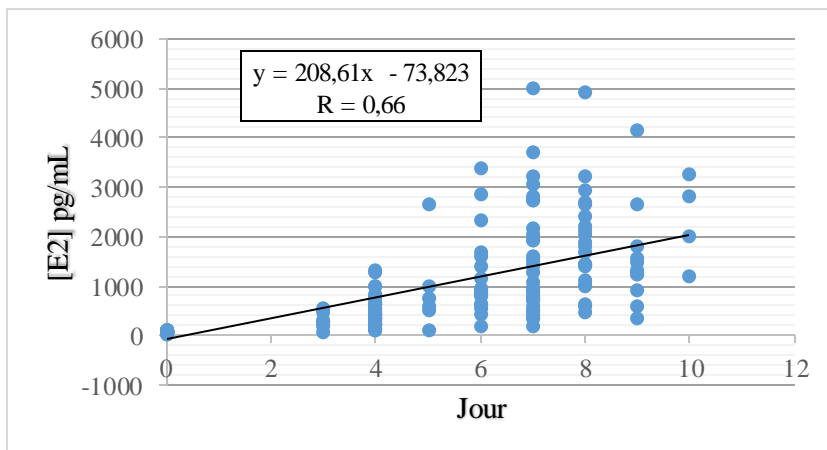


Figure 14 : Évolution des concentrations sériques d'E2 en fonction du nombre des jours de stimulation chez les femmes catégorie II

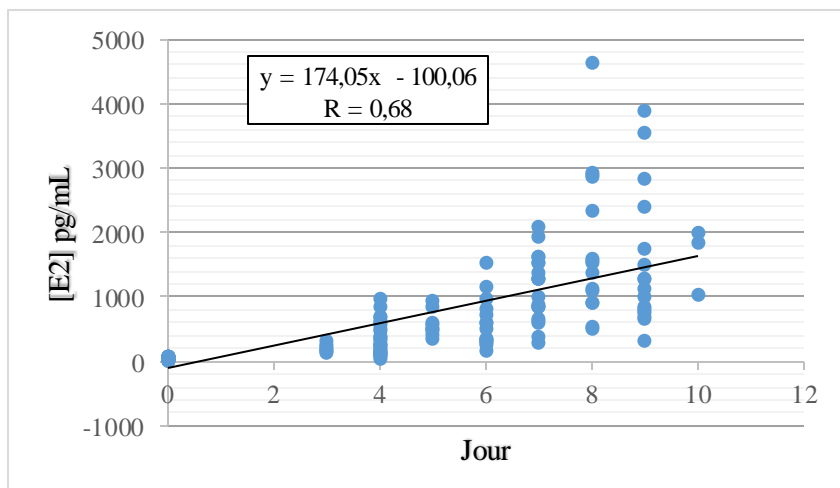


Figure 15 : Évolution des concentrations sériques d'E2 en fonction du nombre des jours de stimulation chez les femmes catégorie III

III.1.5. Taux d'estradiol et qualité ovocytaire

III.1.5.1. Estradiol et nombre de follicules

Il existe une corrélation ($R_{cal} = 0,73$; $R_{th} = 0,14$) entre le taux d'estradiol et le nombre de follicules totaux (diamètre ≥ 14 mm) le jour de déclenchement (Fig. 16). Aussi on note une corrélation ($R_{cal} = 0,62$; $R_{th} = 0,14$) entre le taux d'estradiol et le nombre de follicules (diamètre > 17 mm) le jour de déclenchement (Fig. 18). Chez les patientes présentant un faible nombre de follicule avant la ponction, groupe III la concentration sérique moyenne d'estradiol est significativement la plus basse par rapport aux groupes I et II dont le nombre d'ovocytes recueillis à la ponction est plus élevé (Tableau 7).

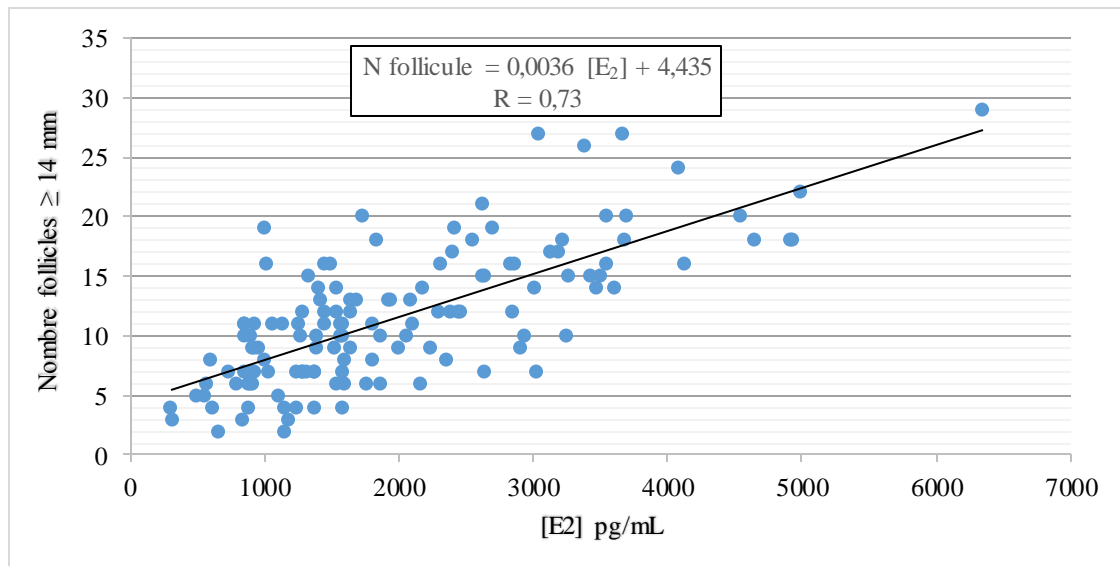


Figure 16 : Évolution du nombre total des follicules ≥ 14 mm en fonction des concentrations sériques d'E2 (le jour de déclenchement).

La moyenne de sécrétion d'estradiol est de 8,61 pg/ml par 0,04 follicule, nous pouvons dire que une follicule secrète 203 pg/mL d'estradiol le jour de déclenchement. En revanche, la moyenne de sécrétion d'estradiol par les follicules ayant un diamètre > 17 mm est de 358 pg/mL d'estradiol le jour de déclenchement, est significativement supérieur à celles de follicules ayant un diamètre ≥ 14 mm (Fig. 17).

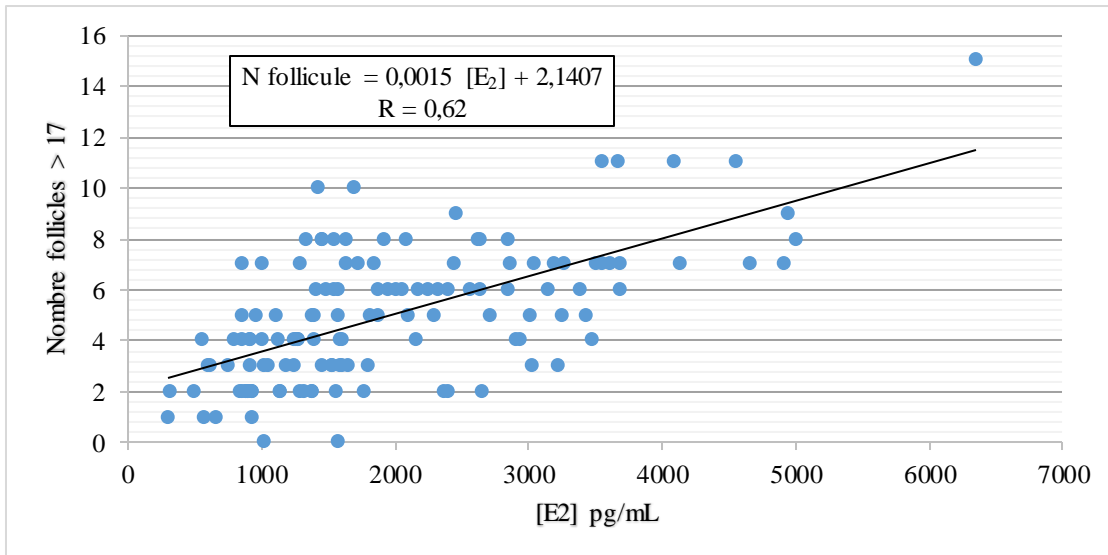


Figure 17 : Évolution du nombre total des follicules > 17 mm en fonction des concentrations sériques d'E2 (le jour de déclanchement)

III.1.5.2. Estradiol et nombre d'ovocyte

Il y a une corrélation significative entre le taux d'estradiol et le nombre d'ovocytes ponctionnés total et le nombre d'ovocytes ponctionnée mature ($R_{\text{cal}} = 0,67$; $R_{\text{cal}} = 0,62$ et $R_{\text{th}} = 0,14$) respectivement (Fig. 18, 19). Plus le taux d'estradiol est élevé, plus le nombre d'ovocytes ponctionnés (total et mature) est important. Le taux moyen d'estradiol est de 8,61 pg/mL par 0,037 ovocyte. Donc, pour obtenir une ovocyte il est exigé d'atteindre une concentration d'estradiol de 233 pg/mL. Plus spécifiquement, pour obtenir une ovocyte mature est exigé une concentration d'estradiol de 287 pg/mL.

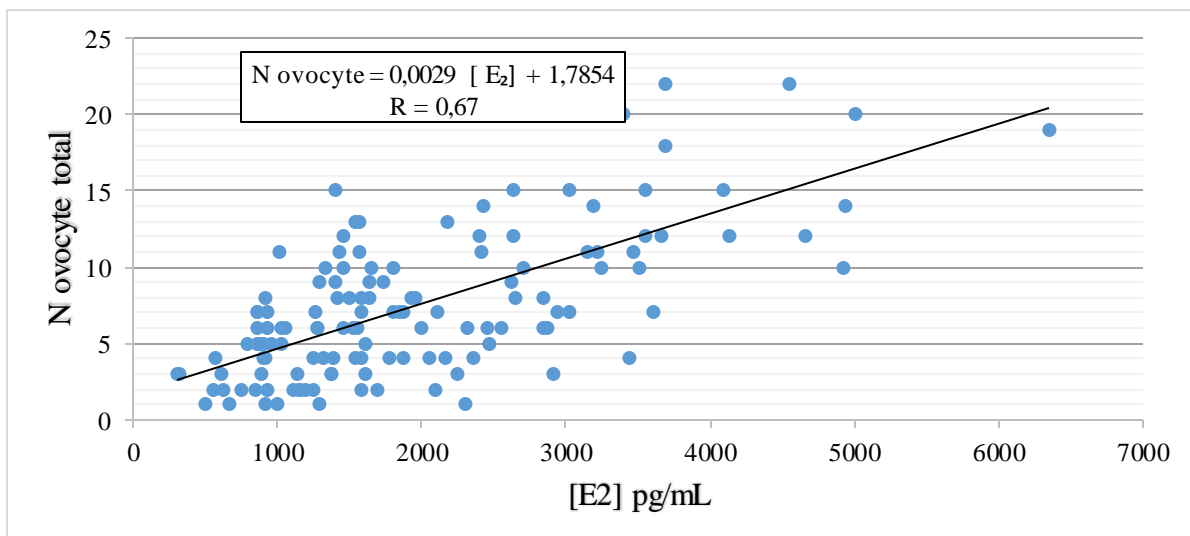


Figure 18 : Évolution du nombre total des ovocytes en fonction des concentrations sériques d'E2 (le jour de déclanchement)

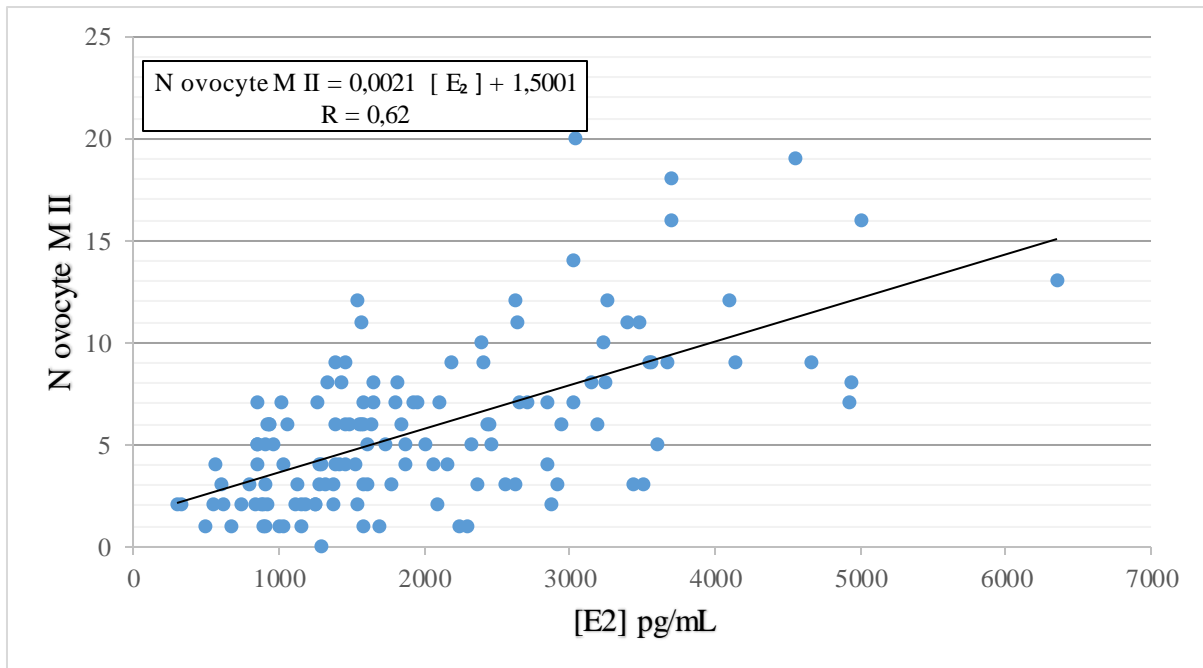


Figure 19 : Évolution du nombre d’ovocyte mature ponctionnée en fonction des concentrations sériques d’E2

III.1.5.3. Nombre de follicule et nombre d’ovocyte

Le nombre de follicules ≥ 14 mm est corrélé de manière significative avec le nombre d’ovocytes recueillie ($R_{cal} = 0,76$; $R_{th} = 0,14$) (Fig. 20) où 0,037 ovocyte correspondent à 0,042 follicule c’est à dire un follicule équivaut de 0,88 ovocyte.

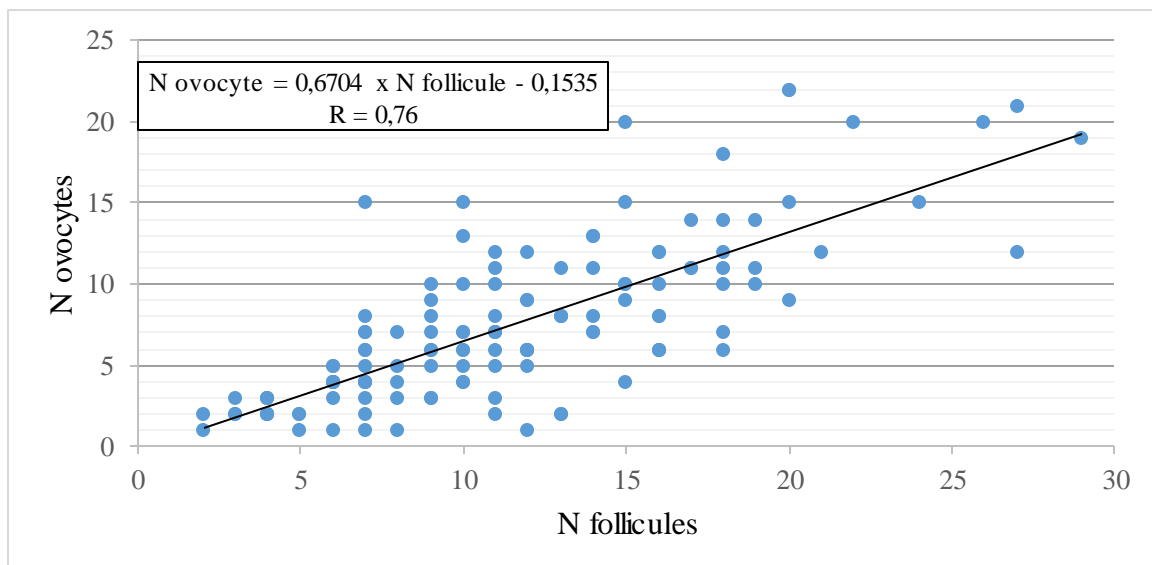


Figure 20 : Corrélation entre le nombre de follicules et le nombre d’ovocytes ponctionnés

On note une corrélation entre le nombre de follicule > 17 mm et le nombre d'ovocytes ponctionnés mature ($R_{cal} = 0,45$; $R_{th} = 0,14$) (Fig. 21). Plus le nombre de follicule > 17 mm est élevé, plus le nombre d'ovocyte mature ponctionnés est important, dans lequel un follicule > 17 équivalent de 1,43 ovocyte qu'il est mature.

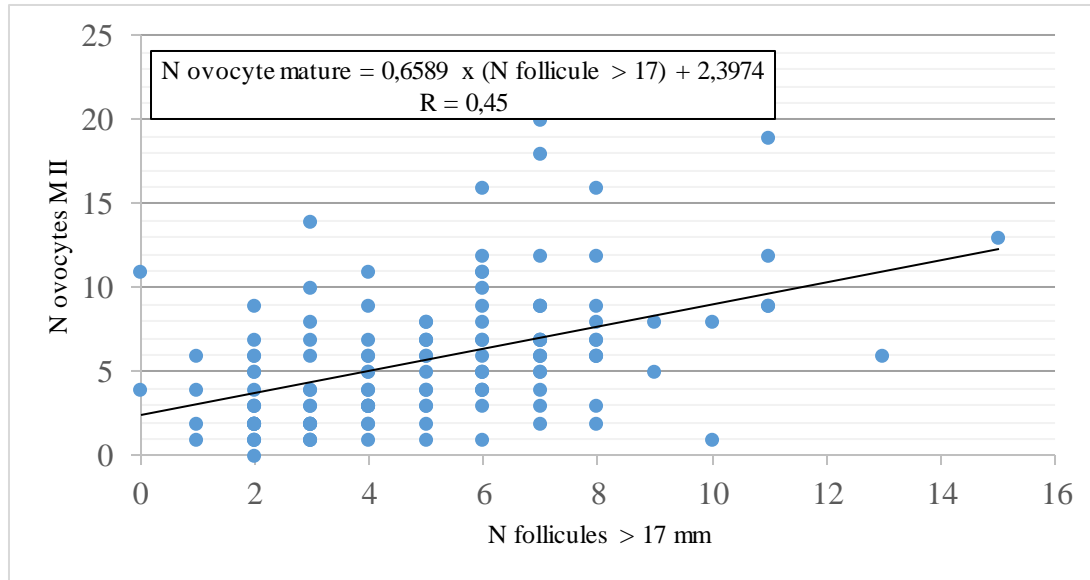


Figure 21 : Corrélation entre le nombre de follicules > 17 mm et le nombre d'ovocytes mature

III.2. Discussions

III.2.1. Choix de la technique

Pour pouvoir répondre à ces différentes situations, il faut une technique de dosage capable de mesurer à la fois des concentrations basses, pour vérifier la mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des concentrations fortes obtenues au cours de la stimulation. Il faut également définir pour la technique utilisée le seuil d'estradiol nécessaire par follicule mature pour décider le déclenchement. L'étude de Taieb *et al.*, (2003) a exigés l'utilisation d'une technique de dosage d'estradiol qui soit à la fois sensible et reproductible à des niveaux voisins de 25 à 30 pg/mL, mais aussi linéaire jusqu'à 3 000 pg/mL au moins.

La sensibilité de notre technique est de 20 à 4800 pg/mL par principe immuno-enzymatique chimioluminescent.

III.2.2. Caractéristiques de la population

Notre étude, probablement en raison d'un nombre insuffisant d'effectifs 133, bien qu'elle nous révèle l'existence une rotation proportionnel entre l'âge de la femme et les marqueurs de la réserve ovarienne et la réponse ovarienne à la stimulation (Tableaux 6 et 7). Dans la littérature, l'âge apparaît comme un facteur décisif du pronostic de réussite d'un cycle de FIV/ICSI. Rooij *et al.*, (2005) montrent une variation annuelle significative des différents marqueurs de la réserve ovarienne FSH, estradiol, CFA, et AMH avec l'âge. Cette variation est plus importante dans le groupe 36-40 ans. D'autre part, l'âge est considéré comme un marqueur non négligeable de réponse ovarienne d'une FIV, due à sa corrélation à la réserve ovarienne (Fig. 11) et à la réponse ovarienne (Fig. 12).

La définition des mauvaises répondeuses est extrêmement variable dans la littérature : nombre de follicules antraux < 2 ou < 5 follicules antraux, FSH de base > 9,5 ou > 15 UI/L, estradiol à J 6 de stimulation < 75 ou < 660 pg/ml, âge féminin > 40 ans, dose quotidienne de gonadotrophines > 300 UI/j, nombre d'ovocytes récupérés < 3 ou 6, Cette difficulté de définition tient aux multiples étiologies auxquels peuvent correspondre une insuffisance ovarienne débutante (Mervieli, *et al.*, 2008)

L'étude de Aubriot et Chapron, (2008) et Ferté-Delbende *et al.*, (2010) ont montré qu'un taux plasmatique de FSH élevé en J2 semble être un bon reflet du vieillissement ovarien. La moyenne du taux d'FSH en J2 chez les trois catégories citées est de $6,34 \pm 1,78$ UI/L ; $7,19 \pm$

2,29 UI/L ; $8,17 \pm 3,33$ UI/L, respectivement. Ces valeurs sont légèrement acceptables. Le cas échéant, l'élévation de l'estradiol pourrait masquer l'élévation de la FSH par rétrocontrôle.

L'équipe de Licciardi (Taieb *et al.*, 2003) a été la première à s'intéresser à la valeur prédictive de l'estradiol au troisième jour du cycle. Elle montre qu'une concentration > 60 pg/mL (> 220 pmol/L) est associée à une diminution du nombre d'ovocytes et que, quel que soit l'âge de la patiente, il n'ya pas de grossesse quand l'estradiolémie au troisième jour des règles est > 75 ng/mL (> 275 pmol/L) (Pfeifer, *et al.*, 2015). Le taux d'estradiol de catégorie III en J2 est de $60,88 \pm 19,18$ pg/mL ce qui explique la mauvaise réponse lors de la stimulation ovarienne.

De plus, la diminution des taux d'AMH $6,02$ ug/ml $\pm 4,4$; $4,7$ ug/ml $\pm 4,38$; $3,4$ ug/ml $\pm 4,11$ est reliée avec la diminution de CFA $21 \pm 8,47$; $14 \pm 6,83$; $11 \pm 7,15$ en fonction de l'âge. Lemerle, 2007 a mentionnée que le critère majeur de la diminution des taux d'AMH en fonction d'âge est l'abaissement de CFA.

III.2.3. Estradiol et âge

Dans notre étude, Il existe une corrélation inverse ($R_{cal} = 0,29$; $R_{th} = 0,14$) entre l'âge des patientes et le taux d'estradiol le jour de déclanchement. Quand on fait un calcul chez notre population on trouve que l'estradiol baisse par 215 pg/mL chaque année. Cela est expliqué par le déclin de la réserve ovarienne en fonction de l'âge (Kimberly *et al.*, 2011).

III.2.4. Estradiol et la durée de la stimulation

Les patientes ont toutes bénéficié d'un protocole antagoniste. La moyenne du nombre de jours de stimulation dans notre échantillon est de 10 jours $\pm 1,3$. Dans notre étude, il existe une régression significative des moyennes des taux d'augmentation d'estradiol entre les groupes des patientes des trois catégories soit 388 pg/mL chez la catégorie I, 328 pg/mL chez la catégorie II, et 256 pg/mL chez la catégorie III. Ce qui indique que la réponse aux gonadotrophines est inversement proportionnelle avec l'âge. Ces moyennes d'augmentation servent pour la comparaison avec les valeurs d'estradiol dosés durant la stimulation. Donc, on peut déduire que tout accroissement inférieur à la moyenne d'augmentation défini est à contrôler, en vérifiant les bonnes conditions d'injection des gonadotrophines ou en augmentant la dose des conducteurs.

III.2.5. Estradiol et nombre de follicule

Dans notre étude, le nombre de follicules ≥ 14 mm le jour du déclenchement est significativement associé aux taux d'estradiol ($R_{cal} = 0,73$; $R_{th} = 0,14$) (Fig. 17), aussi le nombre de follicules > 17 mm le jour de déclenchement corrélé avec le taux d'estradiol ($R_{cal} = 0,62$; $R_{th} = 0,14$) (Fig. 18). Plusieurs études confirment ces résultats, (Jacques *et al.*, 1999 ; Dubest et Pugeat, 2005 ; Samuel *et al.*, 2008) ont montré qu'un follicule de 16 à 22 mm de diamètre sécrète de 200-300 pg/mL d'estradiol par follicule au terme de sa croissance. Si le rôle de l'estradiol, dans le rétrocontrôle au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, semble bien compris aujourd'hui dans la physiologie du cycle ovarien spontané, il est plus difficile à déterminer dans un cycle de stimulation ovarienne en FIV (Letrong, 2008). Dans ce cas, de nombreux follicules de tailles plus ou moins différentes contribuent à des degrés divers à la production d'estradiol (Efstratios *et al.*, 2004). Notamment dans notre cas la sécrétion d'estradiol par un follicule est aux alentours de 203 pg/ml. Cette valeur laisse à estimer le nombre des follicules qu'on va trouver le jour de déclenchement. Si, nous ne prenons pas en compte les follicules de diamètre < 17 mm on trouve que le taux d'estradiol est voisinage de 358 pg/mL par follicule. Ces valeurs d'estradiol sont strictement liées à la population examinée et aux conditions (population, condition de prélèvement, automatique ...) du Centre HAYET.

III.2.6. Estradiol et nombre d'ovocyte

A ce jour, il n'y a pas de marqueur direct de la qualité ovocytaire. Dans notre étude, le seul paramètre qui reflète en partie la qualité ovocytaire est le nombre d'ovocytes mature obtenus. Nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre l'estradiol et le nombre d'ovocyte total et le nombre d'ovocyte mature obtenus, Cette corrélation est forte et significative ($R_{cal} = 0,67$; $R_{cal} = 0,62$ et $R_{th} = 0,14$), nous pouvons dire qu'un ovocyte équivalent de 287 pg/mL d'estradiol et un ovocyte mature équivalent de 233 pg/mL d'estradiol. Cette augmentation d'estradiol peut signifier une production d'estradiol par des follicules > 22 ou par des follicules < 17 , ce qui n'a pas été pris en considération dans l'étude statistique.

III.2.7. Nombre du follicule et nombre d'ovocyte

Notre étude indique une corrélation entre le nombre de follicules ≥ 14 mm et le nombre d'ovocytes ponctionnés ($R_{cal} = 0,76$; $R_{th} = 0,14$) dans lequel un follicule équivalent de 0,88 d'ovocyte. A partir des résultats on trouve que ce n'est pas tous les follicules qui peuvent donner des ovocytes. Ce qui explique l'augmentation du taux d'estradiol par ovocyte soit 287 pg/mL à celle de follicule soit 203 pg/mL. Ainsi, on remarque l'existence d'une corrélation entre le

nombre de follicules > 17 mm et le nombre d'ovocytes mature ($R_{cal} = 0.45$; $R_{th} = 0.14$) où un follicule > 17 mm équivaut à 1,43 ovocyte mature. Nous pouvons donc affirmer que tous les follicules > 17 mm vont donner des ovocytes matures. De même, un pourcentage assez important d'ovocytes soit 30 % est obtenu des follicules de diamètre < 17 mm. Donc, les follicules < 14 - < 17 ne sont pas négligeable.

Conclusion

Notre étude a montré que : l'âge, le FSH, l'estradiol, l'AMH et le CFA, sont les critères essentiels pour le succès d'une FIV ; ils représentent un intérêt supérieur aux autres marqueurs de la réserve ovarienne, et permettent l'acquisition d'une réponse précise, de ce fait les doses de Gonadotrophines sont déterminés par rapport au taux de ces dernier. Nous avons étudié le cas du taux d'estradiol en FIV, qui été bien corrélés à l'âge des patientes, à la cinétique de stimulation, aux nombres des follicules le jour de déclenchement et aux nombres d'ovocytes recueillis.

La détermination des normes d'augmentation d'estradiol par jour au cours de la stimulation chez la population étudié dans les conditions du centre HAYET, nous a laissé suggérer une mauvaise ou une bonne réponse à la stimulation ovarienne. Ainsi, ces valeurs aident à corriger la dose d'injection ou à reporter la FIV.

Notre étude faire ressortir les valeurs d'estradiol par rapport aux nombres d'ovocytes. Cette procédure est pratiquement plus fiable que celle de comparer la valeur d'estradiol aux nombres de follicules.

L'autre aspect de ce travail, a été la découverte du cheminement nécessaire à la mise en place d'une étude prospective de soins courants. Nous avons tiré de nombreux enseignements de chaque étape, de l'étude rétrospective aux premières inclusions dans l'étude prospective. L'étude est trop restreinte à la population étudiée, pour une meilleure évaluation il est exigé d'augmenter le nombre de la population.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- 1.- ALNOT-BURETTE A., NAKIB I., LIPERE A., DELEMER B., GRAESSLIN O., 2016. - Etude de la fonction thyroïdienne chez les femmes infertiles au cours de la stimulation ovarienne dans le cadre de FIV. Elsevier Masson SAS, 01-07.
- 2.- BADONNEL Y., BARBE F., LEGAGNEUR H., WATRIN V., BARBARINO P., LANDES P., GUILLET-MAY F., 1994. - Problèmes méthodologiques du dosage de l'estradiol au cours des procréations médicalement assistées. *Immunoanal Biol Spec Elsevier, Paris*, 172-176.
- 3.- BAIRD D., 2006. - Rôle des gonadotrophines du follicule préantral au préovulatoire. *MASSON, Paris*, 24-29.
- 4.- BEGU R., COLOMBIER M., DANCOINE F., ROCABOY J., 1997. - Etude multicentrique de l'ACS '180 estradiol-6. Performances analytiques. *Immunoanal biol spéc Elsevier Paris*, 144-147.
- 5.- BENATTAR C., TAIEB J., LINDENBOUM A., 1998. - Dosage du I7 B-estradiol sur l'Elecsy 2010 (Oehringer Mannheim). *Immunoanal biol spéc Elsevier Paris*, 243-249.
- 6.- BENYOUB I., BENCHALAL A., KADRI M., KERZAZI A., ALLALI R., 2012. - les syndromes de l'hyperstimulation ovarienne. Tlemcen .
- 7.- BROEKMANS F-J M., KNAUFF E., VELDE E., FAUSER B., 2009. - Premature Ovarian Failure. *Female reproductive ageing: Current knowledge and future trends* (pp. 29-41). Berlin, Allemagne.
- 8.- CEDARD L., 1989. - Dosages hormonaux et procreation medicalement assistee (FIVETE et autres techniques). *Immunoanal biol spéc Elsevier Paris*, 13-20.
- 9.- CHRISTIANE C., 2004. - Exploration de la fonction de reproduction Versant féminin. paris.
- 10.- DEVROEY P., ABOULGHAR M., GARCIA-VELASCO J., GRIESINGER G., HUMAIDAN P., KOLIBIANAKIS E., FAUSER, B., 2009. - Improving the patient's experience of IVF/ICSI : a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment. *Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology*, 76-774.
- 11.- DUBEST C., PUGEAT M., 2005. - Gonadotrophines hypophysaires : physiologie et exploration fonctionnelle. Elsevier SAS, 231-240.
- 12.- ELIZABETH A., AARON J., 2000. - Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles. *Printed in U.S.A*, 200-214.

- 13.- EMMELINE M.-A., 2010. - Etude comparative de l'ovulation chez les mammifères. CRETEIL: ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT .
- 14.- FANCHIN R., SCHONAUER L.-M., RIGHINI C., GUIBOURDENCHE J., FRYDMAN, R. TAIEB J., 2003. - Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol,FSH and LH on day 3. European Society of Human Reproduction and Embryology, 323-327.
- 15.- FELBERBAUM R.-E., ALBANO C., LUDWIG M., RIETHMULLER-WINZEN H., GRIGAT M., DEVROEY P., DIEDRICH K., 2000. - Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. European Society of Human Reproduction and Embryology, 1015–1020.
- 16.- FERTE-DELBENDE C., CATTEAU-JONARD S., BARRIERE P., DEWAILLY D., 2010. - L'évaluation de la réserve ovarienne. Elsevier Masson SAS, 27-33.
- 17.- FORGES T., MONNIER-BARBARINO P., 2005.- Extrait des Mises à jour en Gynécologie et obstétrique. La maturation ovocytaire in vitro : intérêts, indications, résultats (pp. 225-253). Nancy: VINGT-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES.
- 18.- GALEY-FONTAINE J., 2005. - Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. Reproductive BioMedicine Online, 94-99.
- 19.- GARCIA-VELASCO, J.-A., KUPESIC, S., PELLICER, A., BOURGAIN, C., SIMO, C., MRAZEK M., ARCE J.-C., 2012. - Follicular and endocrine profiles associated with different GnRH-antagonist regimens: a randomized controlled trial. Reproductive BioMedicine Online Elsevier, 153-162.
- 20.- GRATIUS E., 2011. - Intérêt de l'apport de LH au cours des Fécondations In Vitro. Nancy: UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1.
- 21.- GRAULET A., 1999. - Informations Réactif : 17B-estradiol. Immunoanal biol spéc Elsevier Paris, 359-368.
- 22.- GUIVARCH-LEVEQUE A., ARVIS P., BOUCHET J-L., BROUX P-L., MOY L., PRIOU G., COLLEU D., 2010. - Efficacite´ de la programmation des cycles FIV en antagonistes par les estroge`nes. Elsevier Masson SAS, 18-22.
- 23.- GUIVARCH-LEVEQUE A., HOMER L., BROUX P-L., MOY L., PRIOU G., VIALARD J., DEWAILLY D., 2011. - Influence de la durée de prise d'estrogènes au-delà des règles dans les cycles FIV antagonistes programmés par les estrogènes. Elsevier Masson SAS, 498-502.

- 24.- IBALA-ROMDHANE S., 2010. - Les nouvelles technologies de l'assistance médicale a la procréation (amp) et la qualité des gamètes et des embryons :évaluation de l'épigenèse. Lyon: UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1.
- 25.- ILSE A., FRANK J., GABRIELLE J., CASPAR W., DIK F., FRANK H., EGBERT R., 2005. - Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. Elsevier , 979-987.
- 26.- KAISER J-M., 1998. - Inducteurs de l'ovulation et fécondation in vitro. Conduite pratique d'une polyovulation, pp. 38-53.
- 27.- LEMERLE S., 2007. - Prise en charge des patientes de pronostic de favorable en Fecondation In Vitro : interet de l'hormone anti-mullerienne et du compte de follicules antraux. NANTES: UNIVERSITE DE NANTES.
- 28.- LIU K., CASE A., 2011. - Âge génésique avancé et fertilité. JOGC, 01-13.
- 29.- MERVIEL, R., LOURDEL E., CABRY R., TEMSTET R., BRZAKOWSKI M., CLAEYS C., COPIN H., 2008. - Le désir tardif d'enfant : quelle prise en charge ? TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES, (pp. 93-110). Paris.
- 30.- MILLOT F., ANTOINE J., MERVIEL P., MATHIEU E., CARPEAU J., UZAN S., 2002. - Comparaison des valeurs prédictives des inhibines A et B, et de l'estradiol plasmatiques chez des patientes traitées en vue de FIV par agoniste du GnRHet FSH recombinante. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 36-41.
- 31.- MONNIAUX D., CARATY A., CLEMENT F., DALBIES-TRAN R., DUPONT J., FABRE S., 2009. - Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. Inra Prod. Anim, 59-76.
- 32.- NIKOLAOU D., TEMPLETON A., 2003. - Early ovarian ageing: a hypothesis Detection and clinical relevance. European Society of Human Reproduction and Embryology, 1137-1139.
- 33.- PFEIFER S., BUTTS S., DUMESIC D., FOSSUM G., GIUDICE L., GRACIA C., WIDRA E., 2015. - Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. ASRM PAGES, 09-17.
- 34.- SALAMA S., GRYNBERG M., LAMAZOU F., FRYDMAN N., FRYDMAN R., FANCHIN R., 2008. - Assistance médicale à la procréation Principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. LA REVUE DU PRATICIEN, 319-325.
- 35.- STREULI I., CANTERO-PEREZ P., MISEREZ-ZAUGG C., 2013. - Dosage sérique de l'hormone antimüllérienne en gynécologie : indications et limites. Revue Médicale Suisse, 1954-1958.

- 36.- TAIEB J., LACHGAR-KELTOUM M., 2011. - L'estradiol : caractéristiques immunoanalytiques. Elsevier Masson SAS, 280-286.
- 37.- TAIEB J., BENATTAR C., CHALAS J., MESSAOUDI C., LINDENBOUM A., 1997. - Comparaison de cinq techniques de dosage direct du I7 B-estradiol. *Immunoanal biol spéc Elsevier Paris*, 67-74.
- 38.- TAIEB J., BENATTAR C., ESTEVE V., LINDENBOUM A., 1998. - Le dosage du I7 B-estradiol sur un nouvel automate d'immunoanalyse : le Vitros ECi (Ortho-Clinical Diagnostics). *Immunoanal biol spéc Elsevier Paris*, 91-98.
- 39.- TALON C., 2013. - Prise en charge optimale en assistance médicale à la procréation des patientes insuffisantes ovariennes prématurées débutantes au CHU D'ANGERS. Paris: UNIVERSITE D'ANGERS.
- 40.- TORRE A., PAILLUSSON B., THOMIN A., BEN BRAHIM F., MURATORIO C., BAILLY M., WAINER R., 2011. - Le monitoring de l'ovulation : passé, présent et perspectives. Elsevier Masson SAS, 245-254.
- 41.- TRONG, A., 2008. - Facteurs prédictifs de succès dans les protocoles de stimulation ovarienne en fécondation in vitro utilisant un antagoniste de la GnRH. NANTES: UNIVERSITE DE NANTES.
- 42.- VELDE E., PEARSON P., 2002. - The variability of female reproductive ageing. *European Society of Human Reproduction and Embryology*, 141-154.
- 43.- YOUNG J., GOUGEON A., SCHAISON G., 1999. - Le cycle ovarien. *médecine/sciences*, 183-190.
- 44.- ZHIQIN B., WANG K., GUO Y., SU Y., ZHAI J., SUN Y., 2015. - Impact of estrogen-to-oocyte ratio on live birth rate in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Clin Exp Med*, 11327-11331.

Annexe

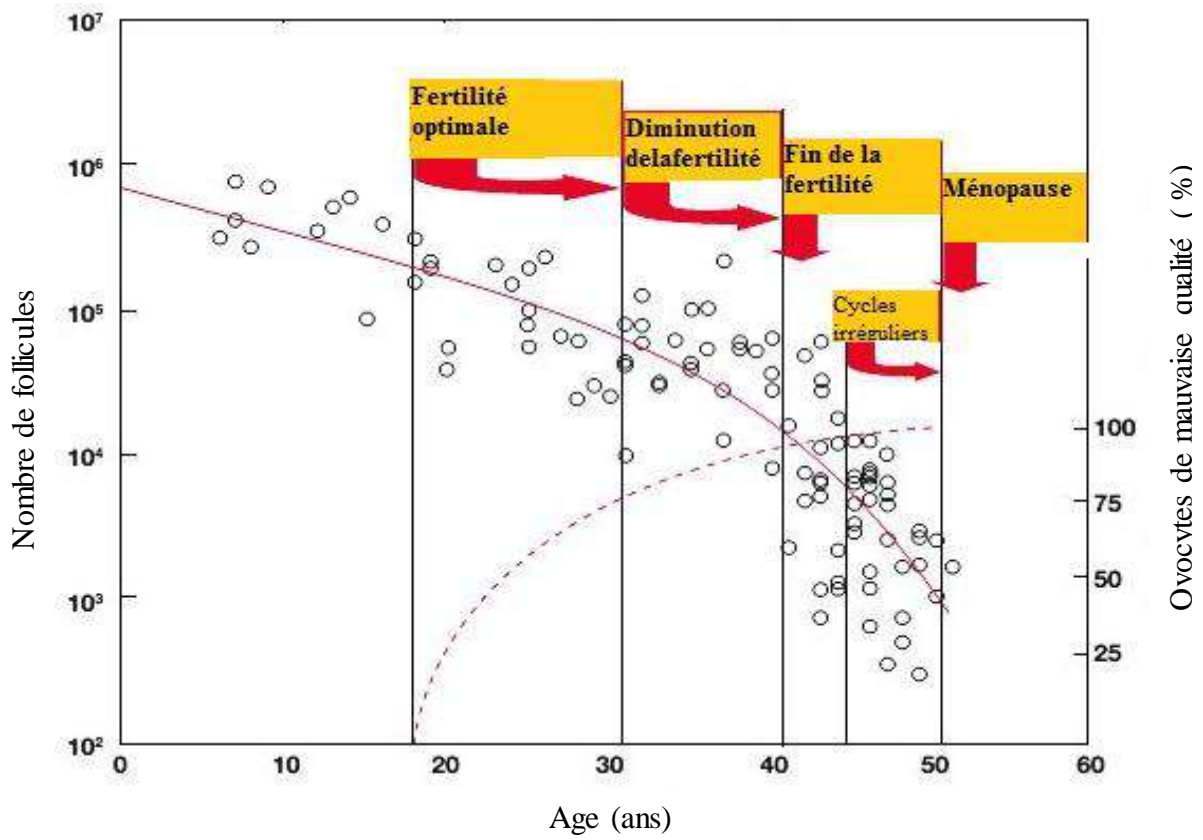


Figure I : Diminution quantitative et qualitative des follicules ovariens en rapport avec l'âge (Kimberly *et al.*, 2011)

Résumé**Cinétique d'estradiol dans le protocole de stimulation ovarienne antagoniste de GnRH en FIV/ICSI et leur relation avec les ovocytes matures**

Le dosage d'estradiol est particulièrement important pour la surveillance des stimulations ovariennes dans le cadre d'AMP. Il est le reflet de la croissance folliculaire, et sa détermination sert à moduler l'administration quotidienne des inducteurs de l'ovulation. Donc, quelle est la valeur moyenne d'augmentation d'estradiol par jour au cours de la stimulation, chez la population étudiée dans les conditions de centre HAYET, permettant de juger une mauvaise ou une bonne réponse à la stimulation ovarienne. Pareillement le taux d'estradiol en fin de stimulation est reflète du nombre et de la qualité des follicules en cours de développement. Donc, peut-on arriver à l'estimation moyenne du nombre d'ovocytes selon la concentration du taux d'estradiol le jour du déclenchement ?

Matériels et méthodes - Une étude rétrospective a été menée au Centre HAYET de fertilité sur 133 femmes prises en charge en FIV entre octobre 2015 et mars 2016. Pour toutes ces patientes, nous avons réalisé des dosages d'estradiol plasmatiques sur des prélèvements sanguins par l'automate ACCESS Beckman Coulter, qui se base sur des techniques enzymatiques par principe chimioluminescence, dans trois groupes des femmes, catégorie I, II, III : selon l'âge, stimulées en vue de FIV par gonadotrophine en protocole antagoniste de la GnRH. Les paramètres d'études étaient : l'âge, l'estradiol au cours de la stimulation et le jour de déclenchement, le nombre des follicules et le nombre des ovocytes recueillis.

L'objectif de notre étude est de, déterminer la cinétique moyenne d'estradiol des patientes, pendant la stimulation ovarienne et les facteurs qui influencent le taux d'estradiol, afin de comparer le taux d'estradiol plasmatique le jour de déclenchement avec le nombre et la qualité des ovocytes recueillis.

Résultats. – Dans notre étude, l'estradiol baisse par 215 pg/mL chaque année. Il existe une régression significative des moyennes des taux d'augmentation d'estradiol par jour au cours de la stimulation, entre les groupes des patientes soit 388 pg/mL chez la catégorie I, 328pg/mL chez la catégorie II, et 256 pg/ml chez la catégorie III. Ces moyens d'augmentation servent pour la comparaison avec les valeurs d'estradiol dosés durant la stimulation. Notamment dans notre cas la sécrétion d'estradiol par un follicule est aux alentours de 203 pg/ml. Ainsi, on remarque l'existence d'une corrélation entre le nombre de follicules > 17 mm et le nombre d'ovocytes mature ($R_{cal} = 0.45$; $R_{th} = 0.14$) où un follicule > 17 mm équivaut de 1,43 ovocyte mature.

Mots clés : FIV, estradiol, cinétique, stimulation ovarienne, nombre d'ovocyte mature.

Abstract**Kinetics of estradiol in the protocol of ovarian stimulation of antagonist GnRH in IVF / ICSI and their relation with the mature oocytes**

The dosage of estradiol is particularly important for the surveillance of the ovarian stimulations within the framework of AMP. It is the reflection of the follicular growth, and its determination serves to modulate the daily administration of the inductors of the ovulation. Thus, which is the average value of increase of estradiol a day during the stimulation, to the population studied in the conditions of center HAYET, allowing to judge a bad or a good answer to the ovarian stimulation. In the same way the rate of estradiol at the end of stimulation is reflections of the number and Thus the quality of follicles under development, can we arrive at the average estimation of the number of oocytes according to the concentration of the rate of estradiol the day of the release?

Materials and methods - A retrospective study was led to the Center HAYET of fertility on 133 women taken care in IVF(IN VITRO FERTILIZATION) between October, 2015 and March, 2016. For all these patients, we realized dosages of estradiol plasmatiques on sampling of blood by the automaton ACCESS Beckman Coulter, which bases itself on enzymatic techniques on principle chimioluminescence, in three groups of the women, the category I, II, III: according to the age, stimulated with the aim of IVF(IN VITRO FERTILIZATION) by gonadotrophin in antagonist protocol of the GnRH. The parameters of studies were: the age, the estradiol during the stimulation and the day of déclanchement, the number of follicles and number of the meditative oocytes.

The objective of our study is of, to determine the average kinetics of estradiol patients, during the ovarian stimulation and the factors which influence the rate of estradiol, to compare the rate of estradiol plasmatique the day of release with the number and the quality of the meditative oocytes.

Results. - In our study, the estradiol falls by 215 pg/mL every year. There is a significant regression of the averages of the rates of increase of estradiol a day during the stimulation, between the groups of the patients or 388 pg/mL to the category I, 328pg/mL to the category II, and 256 pg/ml to the category III. These ways of increase serve for the comparison with the values of estradiol measured during the stimulation. In particular in our case the secretion of estradiol by a follicle is near 203 pg/ml. So, we notice the existence of a correlation enter the number of follicles > 17 mm and the mature number of oocytes ($R_{cal} = 0.45$; $R_{th} = 0.14$) where a follicle > 17 mm amounts of 1,43 mature oocyte.

Keywords: IVF, estradiol, kinetics, ovarian stimulation, number of mature oocyte.

ملخص

حركة الأستروجين في نظام تنشيط المبايض بطريقة تثبيط GnRH في التلقيح الاصطناعي وعلاقته ذلك مع البويضات الناضجة

لقياس نسبة الأستروجين في الدم أهمية بالغة خاصة لرصد تنشيط المبيض في التلقيح الاصطناعي. هو انعكاس لنمو الجريبي، يخدم تقدير الجرعة اليومية من أدوية تنشيط المبايض، إذا فما هو معدل الزيادة في قيمة الأستروجين يوميا خلال التحفيز، في ظروف مركز حياة للخصوبة، وهل يمكن الحكم على الاستجابة بأنها سيئة أو جيدة من خلال قيمة الأستروجين. بالمقابل فإن قيمة الأستروجين في آخر يوم من التحفيز تعكس عدد ونوعية الجريبات خلال تطورها فهل يمكن أن نصل إلى تقدير عدد البويضات وفقا لقيمة الأستروجين في اليوم الأخير من التنشيط المبيضي؟

المواد وطرق - أجريت دراسة استعادة في مركز حياة للخصوبة على 133 في برامج التلقيح الاصطناعي بين أكتوبر 2015 ومارس 2016. بالنسبة لهؤلاء المرضى، كان قياس نسبة الأستروجين في الدم بألة ACCESS Beckman Coulter، والتي تقوم على مبدأ تقنيات التوهج، في ثلاث مجموعات من النساء، المجموعة الأولى، الثانية، الثالثة، حسب عم تحفيز المبايض كان وفق نظام تثبيط GnRH. وكانت دراسات العوامل التالية: العمر، الأستروجين خلال التحفيز وفي آخر يوم من التحفيز وعدد البويضات التي تم استخراجها.

الهدف من دراستنا هو تحديد متوسط زيادة الأستروجين في اليوم خلال تنشيط المبيض، والعوامل التي تؤثر على مستويات الأستروجين وصولا الى مقارنة قيمة الأستروجين في آخر يوم من التنشيط مع عدد ونوعية البويضات التي تم جمعها.

النتائج - في دراستنا، الأستروجين ينخفض بقيمة 215 ج/غ/مل من كل عام. وكان هناك معدلات الانحدار كبيرة من معدل الزيادة اليومية للأستروجين خلال التحفيز بين مجموعة المرضى هي 388 ج/غ/مل في المجموعة I، 328 ج/غ/مل في المجموعة II و 256 ج/غ/مل في المجموعة III. هذه القيم تساعد في تقييم نشاط المبيض خلال التحفيز. كذلك نسبة افراز حالتنا إفراز الأستروجين من قبل كل جريب هي حوالي 203 ج/غ/مل. وهكذا، نلاحظ وجود علاقة بين عدد الجريبات < 17 ملم وعدد من البويضات الناضجة ($R_{th}; R_{cal} = 0.45$) = 0.14) حيث جريب < 17 ملم ما يعادل 1.43 بويضة ناضجة.

الكلمات الرئيسية: التلقيح الاصطناعي، الأستروجين، حركة، تنشيط المبيض، وعدد من بويضة ناضجة.

Résumé : Cinétique d'estradiol dans le protocole de stimulation ovarienne antagoniste de GnRH en FIV/ICSI et leur relation avec les ovocytes matures

Le dosage d'estradiol est particulièrement important pour la surveillance des stimulations ovariennes dans le cadre d'AMP. Il est le reflet de la croissance folliculaire, et sa détermination sert à moduler l'administration quotidienne des inducteurs de l'ovulation. Donc, quelle est la valeur moyenne d'augmentation d'estradiol par jour au cours de la stimulation, chez la population étudiée dans les conditions de centre HAYET, permettant de juger une mauvaise ou une bonne réponse à la stimulation ovarienne. Pareillement le taux d'estradiol en fin de stimulation est reflète du nombre et de la qualité des follicules en cours de développement. Donc, peut-on arriver à l'estimation moyenne du nombre d'ovocytes selon la concentration du taux d'estradiol le jour du déclenchement ?

Matériels et méthodes - Une étude rétrospective a été menée au Centre HAYET de fertilité sur 133 femmes prises en charge en FIV entre octobre 2015 et mars 2016. Pour toutes ces patientes, nous avons réalisé des dosages d'estradiol plasmatiques sur des prélèvements sanguins par l'automate ACCESS Beckman Coulter, qui se base sur des techniques enzymatiques par principe chimioluminescence, dans trois groupes des femmes, catégorie I, II, III : selon l'âge, stimulées en vue de FIV par gonadotrophine en protocole antagoniste de la GnRH. Les paramètres d'études étaient : l'âge, l'estradiol au cours de la stimulation et le jour de déclenchement, le nombre des follicules et le nombre des ovocytes recueillis. L'objectif de notre étude est de, déterminer la cinétique moyenne d'estradiol des patientes, pendant la stimulation ovarienne et les facteurs qui influencent le taux d'estradiol, afin de comparer le taux d'estradiol plasmatique le jour de déclenchement avec le nombre et la qualité des ovocytes recueillis.

Résultats. - Dans notre étude, l'estradiol baisse par 215 pg/mL chaque année. Il existe une régression significative des moyennes des taux d'augmentation d'estradiol par jour au cours de la stimulation, entre les groupes des patientes soit 388 pg/mL chez la catégorie I, 328pg/mL chez la catégorie II, et 256 pg/ml chez la catégorie III. Ces moyens d'augmentation servent pour la comparaison avec les valeurs d'estradiol dosés durant la stimulation. Notamment dans notre cas la sécrétion d'estradiol par un follicule est aux alentours de 203 pg/ml. Ainsi, on remarque l'existence d'une corrélation entre le nombre de follicules > 17 mm et le nombre d'ovocytes mature ($R_{cal} = 0.45$; $R_{th} = 0.14$) où un follicule > 17 mm équivaut de 1,43 ovocyte mature.

Mots clés : FIV, estradiol, cinétique, stimulation ovarienne, nombre d'ovocyte mature.

Abstract :Kinetics of estradiol in the protocol of ovarian stimulation of antagonist GnRH in IVF/ ICSI and their relation with the mature oocytes

The dosage of estradiol is particularly important for the surveillance of the ovarian stimulations within the framework of AMP. It is the reflection of the follicular growth, and its determination serves to modulate the daily administration of the inductors of the ovulation. Thus, which is the average value of increase of estradiol a day during the stimulation, to the population studied in the conditions of center HAYET, allowing to judge a bad or a good answer to the ovarian stimulation. In the same way the rate of estradiol at the end of stimulation is reflections of the number and Thus the quality of follicles under development, can we arrive at the average estimation of the number of oocytes according to the concentration of the rate of estradiol the day of the release?

Materials and methods - A retrospective study was led to the Center HAYET of fertility on 133 women taken care in IVF (IN VITRO FERTILIZATION) between October, 2015 and March, 2016. For all these patients, we realized dosages of estradiol plasmatiques on sampling of blood by the automaton ACCESS Beckman Coulter, which bases itself on enzymatic techniques on principle chimioluminescence, in three groups of the women, the category I, II, III: according to the age, stimulated with the aim of IVF (IN VITRO FERTILIZATION) by gonadotrophin in antagonist protocol of the GnRH. The parameters of studies were: the age, the estradiol during the stimulation and the day of déclenchement, the number of follicles and number of the meditative oocytes.

The objective of our study is of, to determine the average kinetics of estradiol patients, during the ovarian stimulation and the factors which influence the rate of estradiol, to compare the rate of estradiol plasmatique the day of release with the number and the quality of the meditative oocytes.

Results. - In our study, the estradiol falls by 215 pg/mL every year. There is a significant regression of the averages of the rates of increase of estradiol a day during the stimulation, between the groups of the patients or 388 pg/mL to the category I, 328pg/mL to the category II, and 256 pg/ml to the category III. These ways of increase serve for the comparison with the values of estradiol measured during the stimulation. In particular in our case the secretion of estradiol by a follicle is near 203 pg/ml. So, we notice the existence of a correlation enter the number of follicles > 17 mm and the mature number of oocytes ($R_{cal} = 0.45$; $R_{th} = 0.14$) where a follicle > 17 mm amounts of 1.43 mature oocyte.

Keywords: IVF, estradiol, kinetics, ovarian stimulation, number of mature oocyte.

ملخص: حركة الأستروجين في نظام تنشيط المبايض بطريقة تثبيط GnRH في التلقيح الاصطناعي وعلاقته ذلك مع البويضات الناضجة

لقياس نسبة الأستروجين في الدم أهمية بالغة خاصة لرصد تنشيط المبيض في التلقيح الاصطناعي. هو انعكاس لنمو الجريبي، يخدم تقدير الجرعة اليومية من أدوية تنشيط المبايض، إذا فما هو معدل الزيادة في قيمة الأستروجين يوميا خلال التحفيز، في ظروف مركز حياة للخصوبة، وهل يمكن الحكم على الاستجابة بأنها سنية أو جيدة من خلال قيمة الأستروجين. بالمقابل فإن قيمة الأستروجين في آخر يوم من التحفيز تعكس عدد ونوعية الجريبات خلال تطورها فهل يمكن أن نصل إلى تقدير عدد البويضات وفقا لقيمة الأستروجين في اليوم الأخير من التنشيط المبيضي؟

المواد وطرق - أجريت دراسة استعادة في مركز حياة للخصوبة على 133 في برامج التلقيح الاصطناعي بين أكتوبر 2015 ومارس 2016. بالنسبة لهؤلاء المرضى، كان قياس نسبة الأستروجين في الدم بآلة ACCESS Beckman Coulter، والتي تقوم على مبدأ تثبيط التوجه، في ثلاث مجموعات من النساء، المجموعة الأولى، الثانية، الثالثة، حسب عم. تحفيز المبايض كان وفق نظام تثبيط GnRH. وكانت دراسات العوامل التالية: العمر، الأستروجين خلال التحفيز وفي آخر يوم من التحفيز وعدد البويضات التي تم استخراجها.

الهدف من دراستنا هو تحديد متوسط زيادة الأستروجين في اليوم خلال تنشيط المبيض، والعوامل التي تؤثر على مستويات الأستروجين وصولا الى مقارنة قيمة الأستروجين في آخر يوم من التنشيط مع عدد ونوعية البويضات التي تم جمعها.

النتائج - في دراستنا، الأستروجين ينخفض بقيمة 215 ج/غ/مل من كل عام. وكان هناك معدلات الانحدار كبيرة من معدل الزيادة اليومية للأستروجين خلال التحفيز بين مجموعة المرضى هي 388 ج/غ/مل في المجموعة I، 328 ج/غ/مل في المجموعة II و 256 ج/غ/مل في المجموعة III. هذه القيم تساعد في تقييم نشاط المبيض خلال التحفيز. كذلك نسبة افراز حالتنا افراز الأستروجين من قبل كل جريب هي حوالي 203 ج/غ/مل. وهكذا، نلاحظ وجود علاقة بين عدد الجريبات < 17 ملم وعدد من البويضات الناضجة ($R_{cal} = 0.45$; $R_{th} = 0.14$) حيث جريب < 17 ملم ما يعادل 1.43 بويضة ناضجة.

الكلمات الرئيسية: التلقيح الاصطناعي، الأستروجين، حركة، تنشيط المبيض، وعدد من بويضة ناضجة.