



**HAL**  
open science

# Influence de la DHEA plasmatique et folliculaire sur la qualité ovocytaire et embryonnaires chez les patientes en protocole de stimulation ovarienne pour fécondation in vitro

Mélanie Le Chatton Pralet

## ► To cite this version:

Mélanie Le Chatton Pralet. Influence de la DHEA plasmatique et folliculaire sur la qualité ovocytaire et embryonnaires chez les patientes en protocole de stimulation ovarienne pour fécondation in vitro. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01770593

**HAL Id: hal-01770593**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770593>**

Submitted on 28 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Mélanie LE CHATTON, épouse PRALET**

le 10 octobre 2013

**INFLUENCE DE LA DHEA PLASMATIQUE ET  
FOLLICULAIRE SUR LA QUALITE OVOCYTAIRE ET  
EMBRYONNAIRE CHEZ LES PATIENTES EN  
PROTOCOLE DE STIMULATION OVARIENNE POUR  
FECONDATION IN VITRO**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Georges WERYHA,	président du jury
Madame la Professeure Rosa-Maria GUEANT-RODRIGUEZ,	jury
Monsieur le Professeur Olivier MOREL,	jury
Monsieur le Professeur Bruno SALLE,	jury
Madame la Docteure Ingrid PLOTTON,	jury
Madame la Docteure Aurélie BROSSE,	jury



**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine** :  
**Professeur Henry COUDANE**

**Vice-Doyen « Pédagogie »** : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**  
**Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain »** : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**  
**Vice-Doyen Mission « Finances »** : **Professeur Marc BRAUN**

#### Asseseurs

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bruno CHENUÉL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	<b>Professeur Paolo DI PATRIZIO</b>
- Commission de Prospective Universitaire :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Relations Internationales :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	<b>M. Christophe NEMOS</b>
- Vie Étudiante :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Vie Facultaire :	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Étudiants :	<b>M. Xavier LEMARIE</b>

#### DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

#### PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-  
Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard  
LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert  
PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean  
PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND  
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT  
Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

#### PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL  
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ  
Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD  
Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Michel WAYOFF

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUJEL – Professeur Christian BEYAERT

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLLOUL

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

### **48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

## **PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Mathias POUSSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK



#### **64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

#### **65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE  
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

#### **66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

#### **Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

### **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# ***REMERCIEMENTS***

**A Monsieur le Professeur Georges WERYHA**, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Je vous suis reconnaissante pour l'aide attentive que vous m'avez apportée pendant mes quatre années d'internat. Vos connaissances et votre rigueur dans le travail sont pour moi des exemples à suivre, et j'espère pouvoir continuer à apprendre à vos côtés.

**A Madame la Professeure Rosa-Maria GUEANT-RODRIGUEZ**, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'apporter votre regard expert en biochimie et biologie moléculaire.

**A Monsieur le Professeur Olivier MOREL**, pour sa bienveillance et sa rigueur scientifique. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail à la frontière entre la médecine de la reproduction, la gynécologie et l'endocrinologie.

**A Monsieur le Professeur Bruno SALLE**, pour m'avoir accueillie au sein de votre équipe et m'avoir fait partager votre amour de la médecine de reproduction. Je vous serais à jamais reconnaissante de m'avoir fait confiance pour mener cette étude et d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Soyez assuré de ma gratitude et de mon respect.

**A Madame la Docteure Ingrid PLOTTON**, pour sa disponibilité et sa rigueur dans l'élaboration de ce travail. Votre expérience et vos connaissances ont été une aide précieuse tout au long de cette étude. Je vous remercie également d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse malgré les distances qui nous séparaient.

**A Madame la Docteure Aurélie BROSSE**, pour ton engagement, ta disponibilité et tes conseils qui m'ont permis de réaliser ce travail. J'ai été honorée de travailler à tes côtés au sein du service de médecine de reproduction. Ton regard bienveillant et ton empathie auprès des patientes resteront pour moi un exemple. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, malgré les kilomètres qui nous séparent.

### **A mes maitres et confrères médecins :**

- Aux Gynécologues-Obstétriciens qui m'ont fait partager leurs connaissances et leurs expériences tout au long de mon internat : Dr Pernelle DU MESNILDOT, Dr Nadia DANDACHI-MOULIN, Dr Marie-Laure ESZTO, Dr Sandra DAHLHOFF.
- Au service d'endocrinologie du CHU de Nancy et plus particulièrement au Pr Marc KLEIN.
- Au service de médecine de reproduction de la maternité de Metz, pour leur accueil et leur soutien : Dr Jean-Pierre RAGAGE, Dr Florence LESTRADE, Dr Thérèse SCHWEITZER, Dr Marie-France OLIERIC.

### **A ma Famille :**

- A mon mari, mon double, pour son amour et son soutien. Je remercie chaque jour le destin de m'avoir fait croiser ta route il y a maintenant neuf ans. Merci pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour et pour les aventures qui nous attendent dans notre vie future.
- A ma mère et à mon père, pour l'amour que vous m'avez donné, pour les valeurs que vous m'avez inculquées, pour votre soutien indéfectible malgré les épreuves et pour l'aide que vous m'avez apportée pour financer mes études. Ma vie entière ne serait pas suffisante pour vous rendre tout ce que vous m'avez donné.
- A ma grand-mère, pour son courage et son affection.
- A ma sœur, mon modèle, pour ta présence et tes conseils qui m'ont aidée à devenir ce que je suis.
- A mes nièces, mes trois petits soleils, qui peuvent vous rendre le sourire, même lors des moments les plus difficiles.
- A ma belle-famille, pour son soutien et son accueil chaleureux.
- A mes étoiles, je ne vous oublierai jamais.

**A mes Ami(e)s**, Magali, Pierre, Aurélien, Tristan, Alexis, Julie, Héloïse, Mathias, Romain, Manon, Marie, Anne-Claire, Yoan, Jean-Paul. Merci à ma belle Kim pour son aide si précieuse en anglais.

**A mes co-internes qui ont rendu mon internat plus doux** : Brice, Hélène, Juliette, John, Marie, Sophie, Mikaël, Aude, Nelly, Julie, Florence et Sara....

**A la gynécologie médicale.**

# *LE SERMENT D'HIPPOCRATE*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# ***TABLE DES MATIERES***

## ***PREMIERE PARTIE :***

<b><i>CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE</i></b> .....	13
--	----

### **1) La déhydroépiandrostérone ou DHEA** ..... 13

<i>a) Rappels historiques</i> .....	13
<i>b) Rappels de physiologie</i> .....	13
<i>c) Valeurs physiologiques</i> .....	14
<i>d) Evolution de la DHEA en fonction de l'âge</i> .....	15

### **2) Le fonctionnement ovarien**..... 16

<i>a) Aspect anatomopathologique</i> .....	16
<i>b) La folliculogenèse ovarienne</i> .....	17
<i>c) Composition cellulaire d'un follicule ovarien</i> .....	19
<i>d) Facteurs hormonaux</i> .....	20
<i>e) Théorie des deux cellules/deux gonadotrophines</i> .....	20

### **3) La stéroïdogénèse ovarienne** .....21

### **4) Intérêt de la DHEA lors d'une fécondation in vitro** .....24

**DEUXIEME PARTIE : Notre étude**

**Article en cours de soumission à la revue Fertil Steril .....25**

- **Abstract .....26**
- **Introduction .....27**
- **Materials and methods .....29**
  - *Study design .....29*
  - *Study population .....29*
  - *Study endpoints .....29*
  - *Treatments protocol .....29*
  - *Assays .....30*
  - *Statistical analysis .....30*
- **Results .....31**
- **Discussion .....33**
- **Conclusions .....37**
- **Figures and tables .....38**
- **References .....42**

**TROISIEME PARTIE : Conclusions ..... 45**

**ABBREVIATIONS .....47**

**BIBLIOGRAPHIES .....48**

# ***PREMIERE PARTIE : CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE***

## **1) La déhydroépiandrostérone ou DHEA**

### *a) Rappels historiques*

La déhydroépiandrostérone ou DHEA a été découverte pour la première fois en 1931, sous sa forme libre urinaire, par le Docteur Adolf BUTERNANDT, prix Nobel de chimie huit années plus tard (1).

Il fallut plus de vingt années supplémentaires pour que la DHEA soit isolée dans le plasma humain (2).

En 1956, l'origine surrénalienne de la DHEA est découverte par Symington (3).

### *b) Rappels de physiologie*

La DHEA est une hormone stéroïde endogène synthétisée essentiellement par la zone réticulée des glandes surrénales (représentant 50% de la production totale). Les cellules thécales ovariennes produisent également 20 % de la DHEA présente dans l'organisme. Enfin, les trente pour cent restant proviennent du sulfate de DHEA (SDHEA), produite par les cellules de la zone réticulée des surrénales et catalysée par une enzyme en DHEA libre (4).

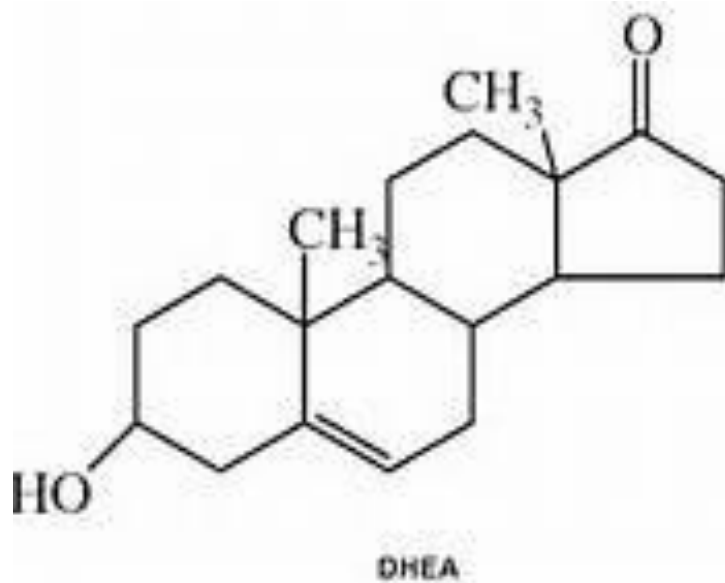


Fig.1 : formule moléculaire de la déhydroépiandrostérone

La DHEA est une hormone indispensable à l'organisme notamment lors de la stéroïdogénèse ovarienne.

### c) Valeurs physiologiques

Les concentrations circulantes de DHEA sont de l'ordre de 3 à 35 nmol/L (soit 1 à 10 ng/mL) (5). La sécrétion quotidienne de DHEA représente 6-8 mg.

A l'âge adulte, les valeurs de référence de la DHEA plasmatique sont de 17,85 nmol/L (+/- 3,71) chez les femmes et de 22,2 nmol/L (+/- 3,88) chez les hommes, par dosage radio-immunologique (après extraction et séparation chromatographique) (6).

En comparaison au cortisol et aux autres stéroïdes surrénaliens, la DHEA présente également des variations nyctémérales, avec des concentrations maximales le matin entre 8 et 10 heures (6).

Compte tenu de sa longue demi-vie, le SDHEA représente une réserve stable de la DHEA libre, et contrairement à la DHEA libre, ses concentrations ne varient pas au cours du nyctémère.



d) *Evolution de la DHEA en fonction de l'âge*

Dans le premier mois de la vie, la concentration plasmatique moyenne de DHEA est de 10,5 nmol/L. Puis, celle-ci diminue progressivement jusqu'à l'âge de la puberté. Lors de l'adrénarchie, les concentrations DHEA ont tendance à augmenter de nouveau.

Selon les stades pubertaires établis par Tanner, les niveaux de DHEA plasmatiques sont approximativement de 6,6 nmol/L dès les premiers stades pubertaires et vont progressivement augmenter jusqu'à 20,4 nmol/L en fin de la puberté (7, 8).

Les concentrations plasmatiques de DHEA seront maximales entre 20 et 30 ans, puis diminueront au cours de la vie (8, 9).

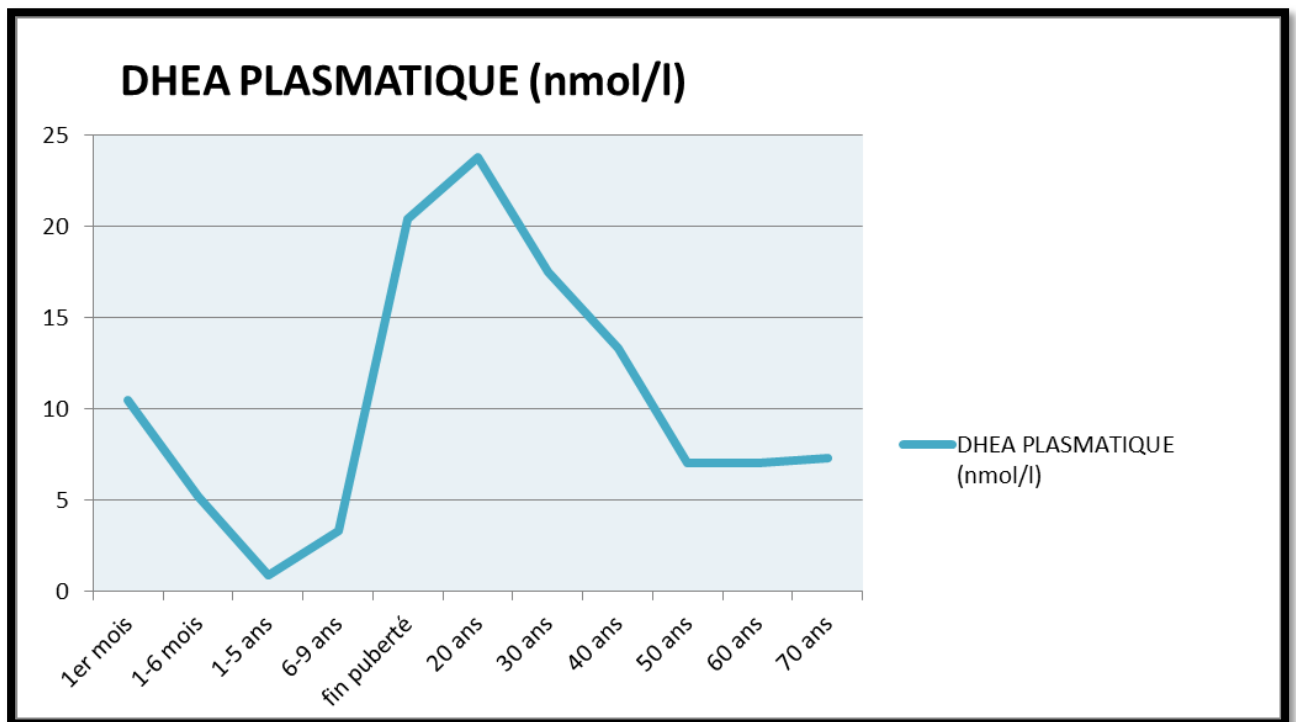


Fig 2 : *Evolution de la concentration de DHEA plasmatique en fonction de l'âge*

## 2) Le fonctionnement ovarien

L'ovaire est l'un des organes les plus dynamiques de l'organisme. Son fonctionnement est unique, dépendant du cycle menstruel et en perpétuelle évolution tout au long de la vie.

En effet, la folliculogénèse ovarienne, avec sélection et maturation d'un ou deux follicules par cycle, puis déclenchement d'une ovulation et apparition du corps jaune, se produit en moyenne 300 à 400 fois au cours de la vie reproductive de la femme (10).

Un follicule primordial rentre en développement environ 2 à 3 mois avant le stade de l'ovulation (11).

### *a) Aspect anatomopathologique*

Les ovaires de tous les mammifères ont une structure de base identique. Cependant, leur apparence globale varie considérablement selon les espèces et en fonction du cycle ovarien.

Chez la femme, les ovaires, mesurant 3 à 5 cm de long, sont des organes encapsulés dans un tissu conjonctif fibreux, appelée l'albuginée. Le stroma ovarien est constitué de cellules fusiformes, de fibres de collagène et de substance fondamentale.

Les cellules stromales sont principalement des fibroblastes et des cellules musculaires lisses. Les follicules se trouvent dans le cortex ovarien et sont généralement à différents stades de développement. Des follicules atrétiques et follicules dégénératifs ou corps jaunes sont également présents.

La médullaire, zone centrale du stroma ovarien, est richement vascularisée, grâce à l'artère ovarienne et aux artérioles issues de l'artère utérine.

L'innervation de l'ovaire est assurée par le système sympathique (10,11).

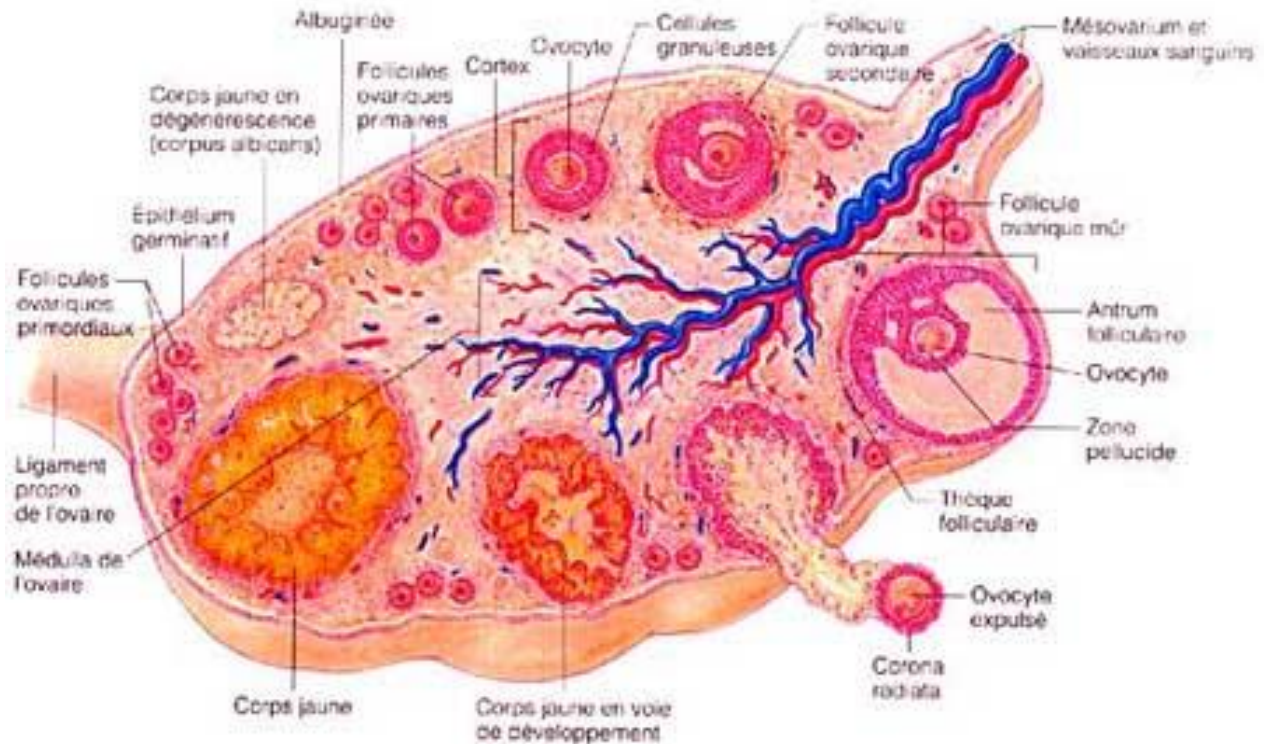


Fig 3 : schéma d'une coupe sagittale d'un ovaire (10)

## b) La folliculogenèse ovarienne

Il existe une classification histologique de la folliculogenèse ovarienne, décrivant 8 stades de croissance folliculaire (11) :

- **stade 1** : initiation de la croissance des follicules primordiaux durant en moyenne 120 jours.
- **stade 2** : croissance des follicules pré-antraux.
- **stades 3-4** : croissance et développement des follicules antraux précoces (durant approximativement 65 jours). Durant ces étapes, les follicules antraux poursuivent leurs croissances cellulaires avec multiplication des cellules de la thèque interne. Les follicules antraux précoces mesurent environ 2mm de grand axe et sont alors composés d'une cavité antrale, de cellules de la granulosa (environ 375 000 cellules) ainsi que des cellules de la thèque interne et externe.
- **stades 4-5** : recrutement final d'une dizaine de follicules de la cohorte folliculaire initiale.

- **stade 6** : sélection d'un follicule dominant, composé d'environ 10 millions de cellules de la granulosa et mesurant 10 mm de grand axe.
- **stade 7-8** : maturation et croissance du follicule dominant se poursuivant jusqu'au stade de l'ovulation. Le follicule sélectionné mesure entre 16 et 20 mm de grand axe et est composé d'environ 50 millions de cellules de la granulosa.
- **Stade de l'ovulation** : déclenché par une sécrétion accrue de LH, elle-même dépendante d'une concentration plasmatique élevée en oestradiol, synthétisé par le follicule pré-ovulatoire.

Lors de l'ovulation, le pic de LH initie la maturation méiotique des ovocytes et la rupture de la paroi folliculaire (12).

Dans l'espèce humaine, le rendement de la folliculogénèse physiologique est faible, estimé à 1%. En effet, le destin de la majorité des follicules issus de la cohorte initiale est l'évolution vers l'atrésie.

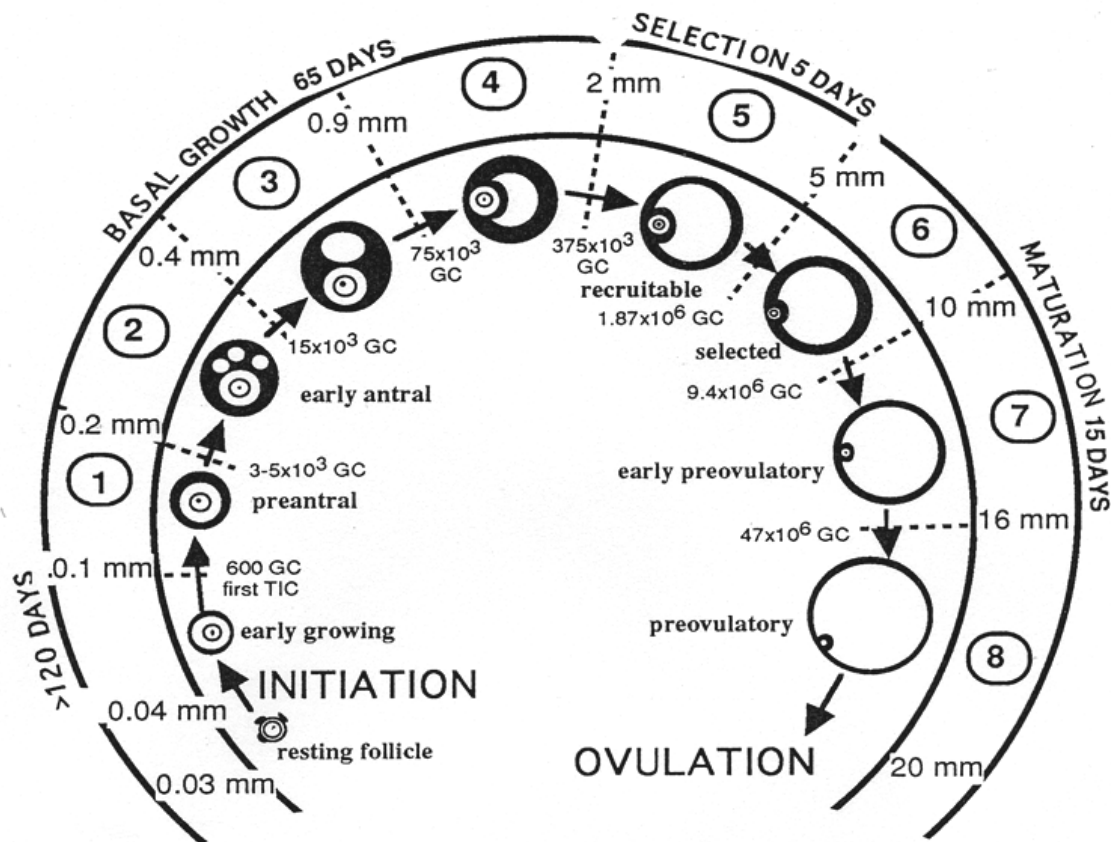


Fig 4 : schéma représentant les différentes étapes de la folliculogénèse ovarienne (11)

### c) Composition cellulaire d'un follicule ovarien

Le follicule dominant est constitué de 2 compartiments cellulaires différents par leurs structures et leurs fonctions:

- d'une part, les cellules de la granulosa :
  - Une partie des cellules de la granulosa entoure l'ovocyte en faisant saillie dans la cavité antrale (formant ainsi le complexe cumulo-ovocytaire).
  - La seconde partie des cellules de la granulosa tapisse les parois du follicule sélectionné (ou cellules murales).
- d'autre part, les cellules de la thèque interne, très richement vascularisées et entourant le follicule proprement dit.

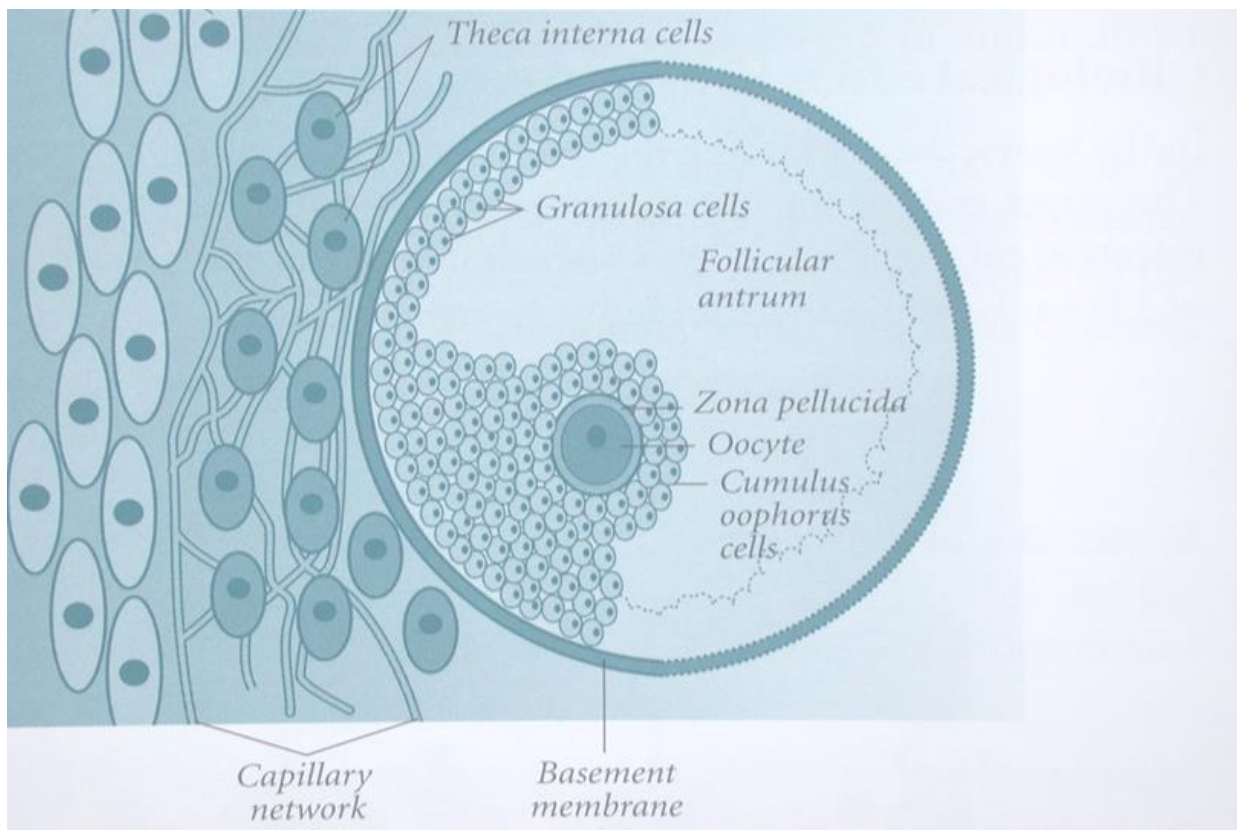


Fig 5 : schéma représentant la composition d'un follicule dominant pré-ovulatoire (12)

#### *d) Facteurs hormonaux*

Les fonctions physiologiques des cellules de la granulosa et de cellules thécales correspondent à des fonctions physiologiques différentes, dépendantes de la sécrétion des gonadotrophines : Follicle Stimulating Hormon (FSH) et Luteinizing Hormon (LH).

En physiologie, le nombre de follicules sélectionnés dépend également de facteurs individuels:

- La quantité et la qualité de la cohorte folliculaire présente dans l'ovaire.
- La sensibilité des follicules à la FSH (notion de seuil de FSH).

La notion de seuil de FSH correspond à la sensibilité de réponse des follicules à la FSH, indispensable au recrutement et à la survie folliculaire (13-14). Le dépassement du seuil de FSH permet le recrutement folliculaire. Cependant, chaque follicule possède son propre seuil de FSH ce qui amène à un recrutement folliculaire asynchrone.

C'est pourquoi, lors de la phase folliculaire précoce, la montée progressive de la FSH plasmatique induit un recrutement asynchrone des follicules de la cohorte.

Pour exemple, le follicule dont le seuil est le plus bas sera recruté en premier. Puis, en parallèle de l'augmentation de la concentration en FSH, seront recrutés les follicules dont les seuils sont les plus élevés. Ainsi, le follicule sélectionné au terme de la folliculogénèse est un follicule ayant une grande sensibilité à la FSH.

#### *e) Théorie des deux cellules/deux gonadotrophines*

Lors de la folliculogénèse ovarienne, les cellules de la granulosa et les cellules thécales interagissent conjointement, grâce à des mécanismes autocrines et paracrines, nécessaire à la croissance folliculaire et à la maturation ovocytaire. Cette communication permanente entre ces deux types de cellules est sous la dépendance de la FSH et de la LH (10).

Lors de la phase folliculaire précoce, la FSH agit sur les cellules de la granulosa pour permettre (9):

- Une prolifération cellulaire avec augmentation de la synthèse d'Acide désoxyribonucléique (ADN).
- Une différenciation cellulaire avec acquisition notamment d'une activité enzymatique indispensable à la synthèse d'oestradiol : l'activité aromatasase ; et induction des récepteurs à la LH.

Les cellules de la granulosa développent ainsi la capacité de répondre aux deux gonadotrophines (10).

### 3) La stéroïdogénèse ovarienne

En parallèle à la croissance folliculaire, il est également nécessaire de décrire la stéroïdogénèse ovarienne.

La stéroïdogénèse ovarienne (4) est différente de la stéroïdogénèse surrénalienne (cf fig 6-7). En effet, même si le substrat initial et les enzymes impliquées restent sensiblement identiques, la stéroïdogénèse ovarienne est dépendante du cycle hormonal et n'est possible qu'en présence d'une excellente coordination entre les cellules de la granulosa et les cellules thécales.

Lors de la phase folliculaire, l'objectif final de la stéroïdogénèse ovarienne est la sécrétion de l'œstradiol, indispensable à la qualité ovocytaire et au déclenchement de l'ovulation. En revanche, lors de la phase lutéale, le but de la stéroïdogénèse ovarienne est la formation de progestérone, grâce à la formation du corps jaune, indispensable à l'implantation embryonnaire (5).

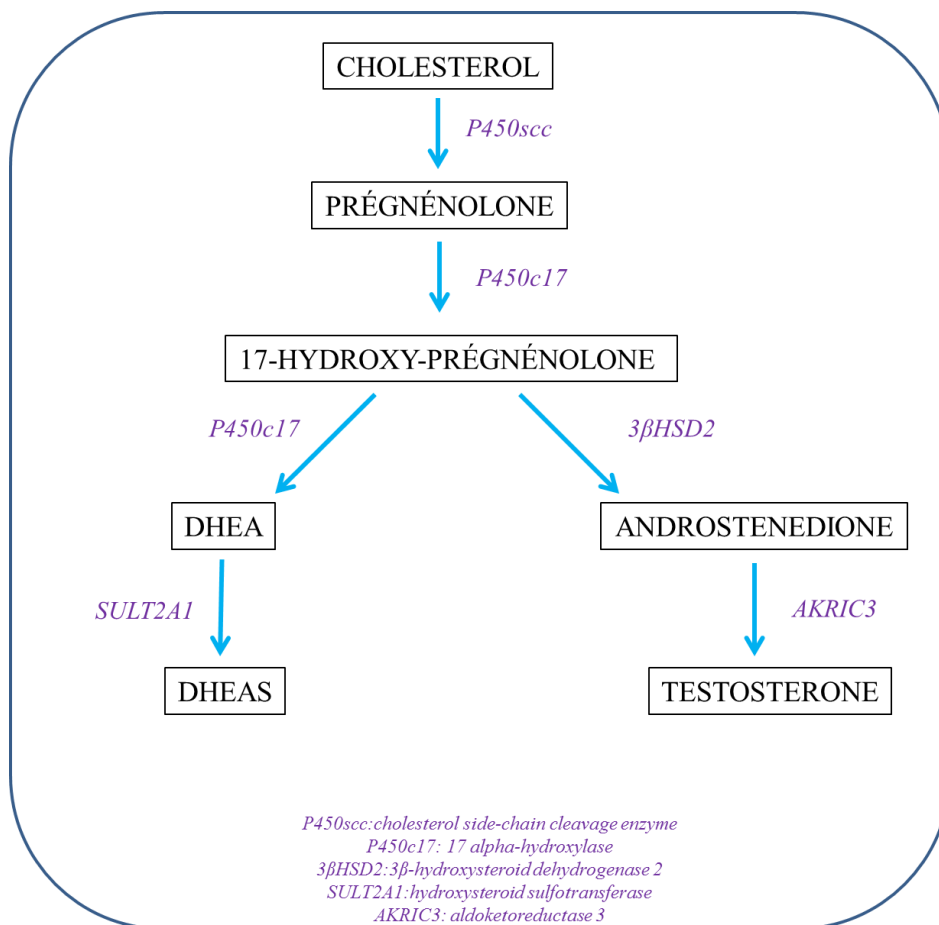


Fig 6: Schéma représentant les voies de la stéroïdogénèse au sein la zone réticulée de la surrénale (4)

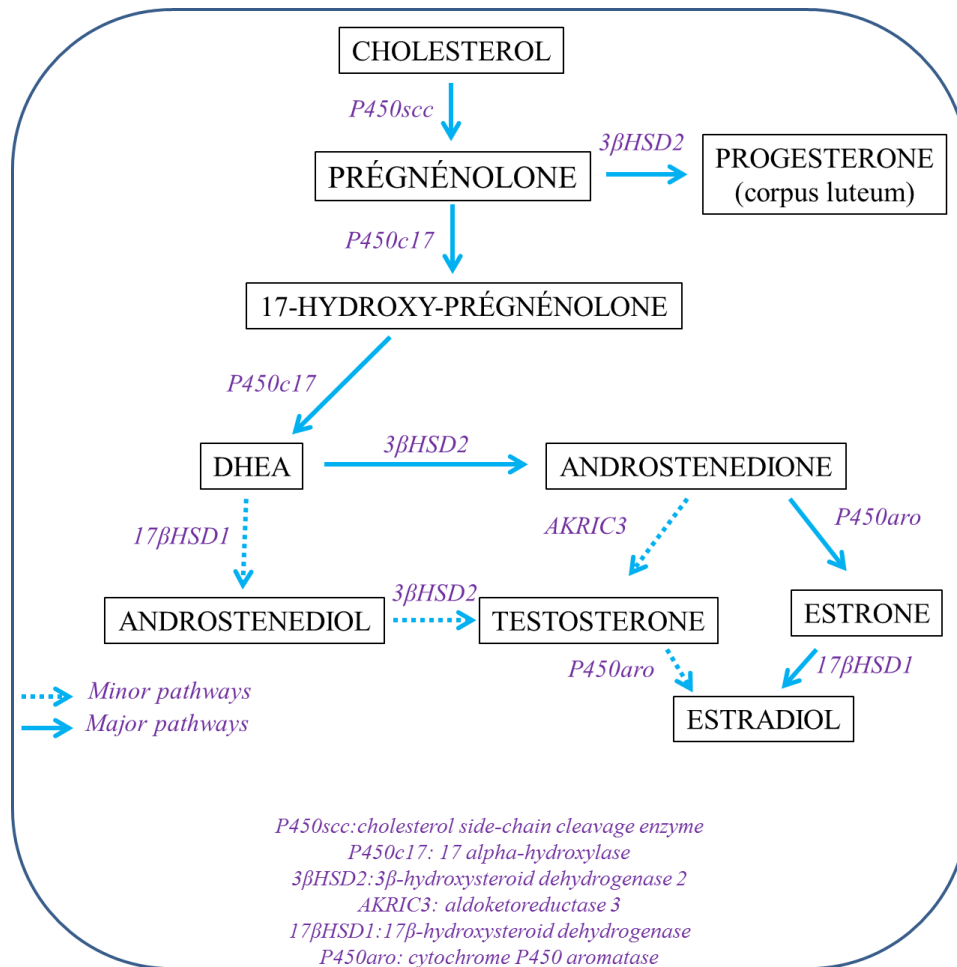


Fig 7: Schéma représentant les voies de la stéroïdogénèse au sein de l'ovaire (4)

Le substrat initial à la stéroïdogénèse ovarienne est le cholestérol plasmatique.

Les cellules de la granulosa n'étant pas vascularisées, le cholestérol est originaire des cellules de la thèque interne. Grâce à la protéine STAR, le cholestérol est transporté dans les mitochondries des cellules de la granulosa, au sein desquelles il sera transformé en prégnénolone par les enzymes du cytochrome P450 SCC (cholesterol side-chain cleavage enzyme). La stéroïdogénèse est donc initiée dans les cellules de la granulosa sous l'influence de la LH, stimulant l'expression des enzymes du cytochrome P450 SCC (16).

Les cellules de la granulosa ne peuvent pas synthétiser l'enzyme 17 alpha-hydroxylase (P450c17). C'est pourquoi, la prégnénolone doit diffuser au sein des cellules thécales adjacentes, qui contiennent l'enzyme P450c17. La prégnénolone est alors convertie en DHEA, elle-même métabolisée en androstènedione grâce à une nouvelle enzyme : la 3β-hydroxystéroïde-2-déshydrogénase (3βHSD2).



Le devenir de l'androstènedione est variable : cette hormone est soit sécrétée dans le plasma, soit convertie en testostérone au sein des cellules thécales, soit métabolisée en estrone puis en oestradiol dans les cellules de la granulosa, grâce à une enzyme dénommée aromatasé P450.

Ce dernier mécanisme de la phase folliculaire est sous l'influence de la FSH.

Il faut également noter que les cellules de la granulosa ont la capacité d'exprimer des récepteurs aux oestrogènes et aux androgènes lors de la folliculogénèse, nécessaires aux régulations paracrines et autocrines de la stéroïdogénèse ovarienne (10).

Après l'ovulation, lors de la phase lutéale, la 3 $\beta$  hydroxy-déshydrogénase métabolise la prégnénolone en progestérone.

Ce mécanisme est le modèle à deux cellules de la stéroïdogénèse ovarienne.

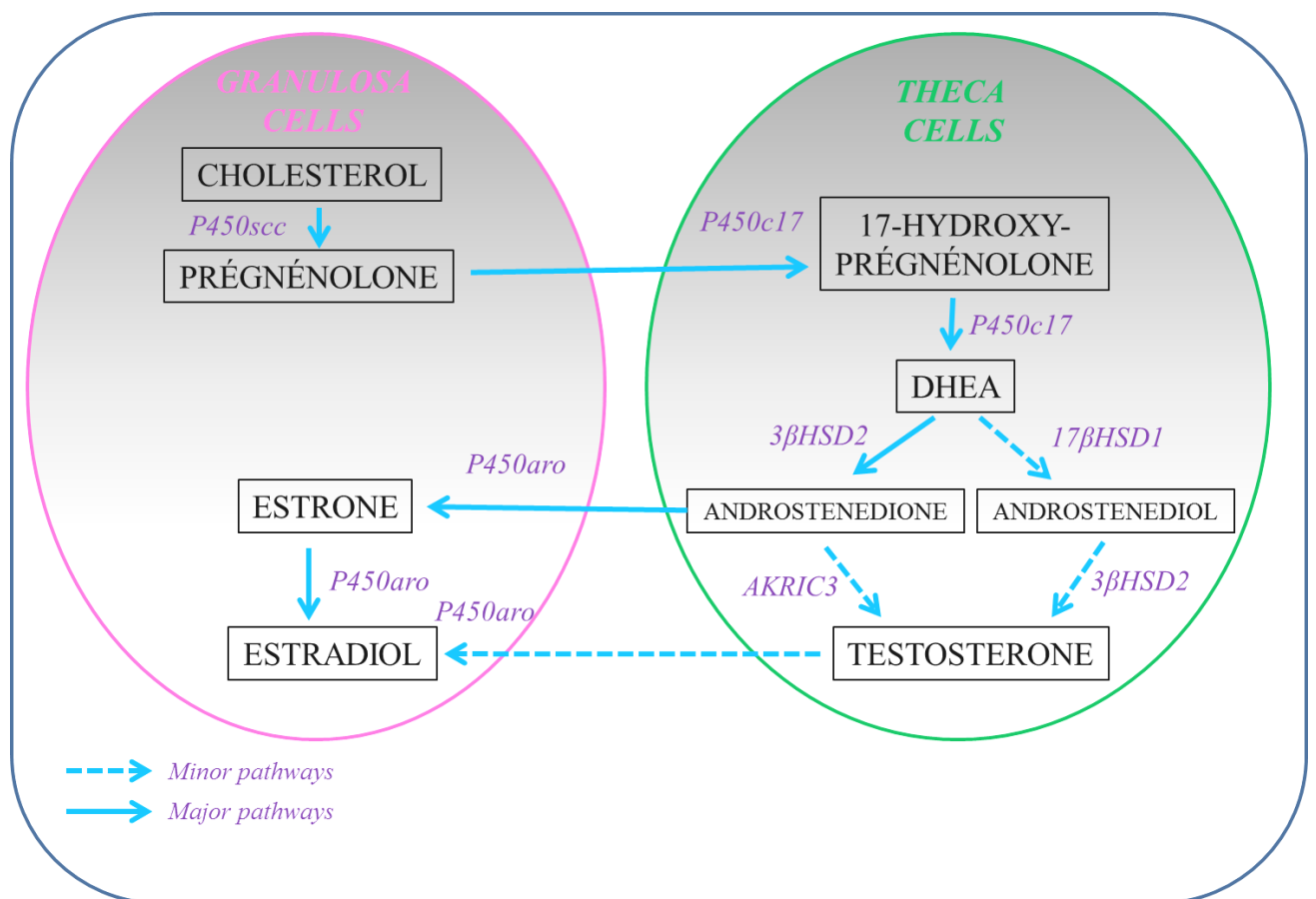


Fig 8 : Schéma représentant la théorie des deux cellules/deux gonadotrophines de la stéroïdogénèse ovarienne pendant la phase folliculaire

#### **4) Intérêt de la DHEA lors d'une fécondation in vitro**

Les niveaux plasmatiques de DHEA semblent être corrélés à la qualité ovocytaire et embryonnaire chez les patientes ayant une réserve ovarienne diminuée, lors d'un cycle de fécondation in vitro (FIV) (17). Un effet bénéfique de la supplémentation en DHEA sur les sur le nombre d'embryons obtenus et sur la qualité embryonnaire lors d'un cycle de FIV a été rapporté chez les femmes ayant une réserve ovarienne diminuée (18).

Cependant, une seule étude randomisée et prospective s'est intéressée à l'effet d'un apport exogène en DHEA sur les résultats lors d'une FIV chez les patientes ayant un antécédent de mauvaise réponse ovarienne. La qualité embryonnaire et le taux de naissance vivante étaient deux paramètres significativement meilleurs dans le groupe de patientes ayant bénéficiées d'une supplémentation en DHEA par rapport aux patientes appartenant au groupe contrôle (19).

En outre, la supplémentation en DHEA pourrait diminuer le risque d'aneuploïdie embryonnaire et le taux de fausses couches chez les femmes ayant une réserve ovarienne diminuée (20).

Cependant, la corrélation entre la concentration plasmatique et la concentration folliculaire de DHEA est inconnue.

Le centre de médecine de reproduction du centre hospitalier de Lyon a donc décidé de réaliser une étude prospective afin d'évaluer l'intérêt de la DHEA lors d'une fécondation in vitro.

Le but de cette étude était dans un premier temps d'évaluer la corrélation entre les concentrations plasmatiques et folliculaires de la DHEA lors d'un cycle de FIV.

Puis, dans un second temps, nous avons étudié la corrélation entre les concentrations plasmatique et folliculaire de DHEA et la qualité ovocytaire et embryonnaire.

***DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE  
(ARTICLE EN COURS DE SOUMISSION  
A LA REVUE FERTIL STERIL)***

***Correlation between plasma and follicular Dehydroepiandrosterone  
(DHEA) concentrations and oocyte/embryo quality in women  
undergoing in vitro fertilization***

**LE CHATTON M. (1), PLOTTON I. (1-2), BROSSE A. (1), MOREL Y. (2), HADJ S. (1), BORDES A. (1), DU MESNILDOT P. (1), WERYHA G. (3), BERTHILLIER J. (4), KASSAI-KOUPAI B. (4), LORNAGE J. (5), SALLE B. (1).**

- (1) Department of medically assisted procreation of the university hospital of Lyon, Female Mother Child Hospital, East Hospital Group, Bron, France.
- (2) Endocrinology laboratory of the university hospital of Lyon, East Hospital Group, Bron, France.
- (3) Department of endocrinology and medical gynaecology, University Hospital of Nancy, France.
- (4) EPICIME (Epidemiology, Pharmacology, Clinical Research, Medical Information, Mother-Child), Bron, France.
- (5) Laboratory of reproductive biology of the university hospital of Lyon, Female Mother Child Hospital, East Hospital Group, Bron, France.

*Corresponding author: LE CHATTON M. (melanie.lec1@voila.fr)*

*Word's count: 3663*

# ***ABSTRACT***

***Objective:*** Our aim was to evaluate the correlation between plasma and follicular DHEA during an In Vitro Fertilization (IVF) cycle, and also the relation between plasma and follicular DHEA levels, and oocyte and embryo quality.

***Design:*** Prospective cohort study.

***Setting:*** Department of medically assisted procreation of the University Hospital of Lyon.

***Patients:*** 28 women having differing causes of infertility and undergoing an IVF cycle were included in this 6 week study.

***Main outcome measures:*** Primary outcome measures were plasma and follicular DHEA levels on the day of oocyte retrieval. Secondary outcome measures were the numbers and qualities of oocytes and embryos, fecundation and implantation rates, linked to DHEA levels.

***Results:*** Mean plasma DHEA level on the day of oocyte retrieval was 13.4 nmol/L, whereas mean follicular DHEA level was 19.4 nmol/L. There were no significant statistical differences between DHEA levels in plasma and follicular fluid according to age, etiology of infertility, or AMH concentrations. On the day of oocyte retrieval, mean plasma oestradiol level was 1705.7 pg/mL. Plasma DHEA levels appeared to be inversely correlated with the fertilization rate in classic IVF or ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection). The higher the level of follicular DHEA on the day of oocyte retrieval, the lower was the rate of mature oocytes. Furthermore, if DHEA levels were increased in follicular fluid, the number of embryos with good criteria of quality embryo transfer (in fresh and frozen embryo transfers) decreased. In the cumulative pregnancies group, more the concentration of follicular DHEA was increased, less the number of oocytes retrieved was important, as Spearman correlation test, with a Rho equal to -0.71 ( $p = 0.02$ ).

***Conclusions:*** High DHEA concentrations in follicular fluid on the day of oocyte retrieval seem to be a witness of poor oocyte and embryo quality. In these patients, DHEA seems not be optimally metabolized into oestradiol and testosterone.

***Keywords:*** DHEA, steroidogenesis, in vitro fertilization, follicular fluid, oocyte quality.

# ***INTRODUCTION***

Dehydroepiandrosterone or DHEA is an essential prohormone in ovarian steroidogenesis. This endogenous steroid is produced by adrenal zona reticularis (50%), ovarian theca (20%) and 30% is derived from circulating dehydroepiandrosterone sulfate or DHEAS, catalyzed by steroid sulphatase and only synthesized in adrenal zona reticularis (1).

The production rate is 6–8 mg per day and circulating concentrations are of the order of 3–35 nmol/L (1–10 ng/mL) (2). In adulthood, the reference values of plasma DHEA are 17.85 nmol/L (+/- 3.71) in women and 22.2 nmol/L (+/- 3.88) in men (3), by radioimmunoassay (after extraction and chromatographic separation).

In the first month of life the average plasma DHEA is 10.5 nmol/L, and decreases gradually until the age of puberty. According to Tanner pubertal stages, plasma DHEA levels are about 6.6 nmol/L in the first pubertal stage and gradually increase to 20.4 nmol/L at the end of puberty (4, 5). DHEA concentrations will go through maximum values between 20 and 30 years, and then will decrease with aging (5, 6).

The ovary seems to be one of the most dynamic organs in the body. Indeed, follicular maturation, ovulation and the vanishing of the corpus luteum occur on average 300 to 400 times during the reproductive life (7). A primordial follicle develops during approximately 2 to 3 months until the ovulation stage (8).

Follicular growth depends upon gonadotropin secretion: Follicle Stimulating Hormon (FSH) and Luteinizing Hormon (LH) affect theca and granulosa cells, leading to the selection of one or two dominant follicles, though feedback mechanisms (9).

Effects of FSH are amplified by several paracrine pathways, as the induction of LH receptors on granulosa cells, which develop the capacity to respond to both gonadotropins (10).

Threshold levels for FSH and LH are needed to achieve folliculogenesis and steroidogenesis (11).

Ovulation is triggered by the mid-cycle LH surge, itself triggered by the sustained high circulating level of oestradiol, produced by the pre-ovulatory follicle. This rise initiates a gene cascade in ovarian granulosa cells which leads to luteinization, meiotic maturation of oocyte and rupture of the follicle wall (12).

Ovarian steroidogenesis is complex and dependant of this hormonal cycle. Indeed, oestradiol is the main product of the follicular phase while progesterone is produced in the luteal phase (2).

Furthermore, ovarian steroidogenesis results in a permanent cooperation between the granulosa cells and the theca cells (1). Steroidogenesis is initiated in granulosa cells, by the influence of LH which stimulates the expression of cholesterol side-chain cleavage enzyme

(P450<sub>scc</sub>) (13) in order to convert cholesterol to pregnenolone. Granulosa cells cannot produce 17 alpha-hydroxylase (P450<sub>c17</sub>): pregnenolone must diffuse to adjacent theca cells which contain P450<sub>c17</sub>. Pregnenolone is converted to DHEA which is also converted to androstenedione thanks to another enzyme 3β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 (3βHSD2). Then, androstenedione can be either secreted, converted to testosterone, or returns to granulosa cells, to become oestrone and oestradiol due to P450 aromatase. This last mechanism of the follicular phase is under the influence of FSH. After ovulation, pregnenolone is converted to progesterone in the corpus luteum (luteal phase). Granulosa cells express oestrogen and androgen receptors throughout antral and early antral development, permitting paracrine and autocrine regulation (7).

This mechanism is the two-cells model of ovarian steroidogenesis (11).

Plasma DHEA levels seem to be correlated to oocyte quality and embryo quality in women with diminished ovarian reserve, in IVF (in vitro fertilization) cycles (14). A beneficial effect of DHEA supplementation on IVF outcomes has been reported among women with diminished ovarian reserve (15): on the embryo numbers and qualities or on the level of oestradiol peak.

Only one randomized and prospective study has evaluated the effect of DHEA supplementation on IVF data and outcomes among poor-responders women. Embryo quality and live birth rate were significantly higher in the DHEA supplementation group versus the control group (16).

Furthermore, DHEA supplementation may reduce embryo aneuploidy and miscarriage rates, among women with diminished ovarian reserve (17).

However, the correlation between plasma DHEA level and follicular DHEA level is unknown and has never been reported.

The aim of this study was to evaluate the correlation between plasma and follicular DHEA during an IVF cycle, and the relation between plasma and follicular DHEA levels, and oocyte and embryo quality.

# ***MATERIALS AND METHODS***

## *Study design*

A prospective, unicentric and observational study was conducted in the department of medically assisted procreation at the university hospital of Lyon.

## *Study population*

28 women having differing causes of infertility, with good or low responses and undergoing an IVF cycle were included in this 6 week study from February to March 2013. They were chosen on a daily basis and all patients benefited from detailed information and their written consent was obtained.

## *Study endpoints*

Primary outcome measures were plasma DHEA and follicular DHEA levels on the day of oocyte retrieval.

Secondary outcome measures were oocytes numbers and qualities, embryos numbers and qualities, fecundation rate and implantation rate.

## *Treatment protocol:*

Patients were treated according to a standard long-stimulation protocol with GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) agonist (triptorelin acetate, Decapeptyl 0,1mg, Ferring), started on the 21st day on the previous cycle, or with a short-stimulation protocol with GnRH antagonist or ganirelix (Orgalutran, Organon) started on the 6st day of stimulation.

Recombinant FSH with or without recombinant LH was administered: Follitropin  $\beta$  (Puregon, Organon) or Follitropin  $\alpha$  (Gonal F, Merck Serono) and Lutropin  $\alpha$  (Luveris, Merck Serono).

When the leading follicles and the oestradiol level were achieved (250 pg/mL per mature follicle ; at least 2 or 3 follicles greater than or equal to 16 mm in diameter), 250 UI of recombinant Human Chorionic Gonadotropin (HCG, Ovitrelle, Merck Serono) was administered and 36 hours later, oocyte retrieval was performed.

During oocyte retrieval, a sample of blood was taken in order to determine the plasma DHEA level. Plasma oestradiol level was also analysed. Follicular fluid was pooled and frozen before assessing follicular DHEA level.

Classic IVF or ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) was performed in 28 patients. Oocytes and embryos qualities were analysed in the laboratory of reproductive biology. Embryos were graded on a scale of one to four; based on percentage of fragmentation and cell counts, according to Gardner's score (18).

Best-quality embryos were transferred on Day 2 or 5. For luteal phase support, vaginal progesterone was begun after oocyte retrieval.

A serum  $\beta$ -HCG pregnancy test was checked 2 weeks after oocyte retrieval.

We have chosen to sort pregnancies in 4 groups:

- Clinical pregnancy with cardiac activity (confirmed by transvaginal ultrasound at 6 weeks of amenorrhea).
- Biochemical pregnancy (defined by a rate of  $\beta$ -HCG pregnancy test less than 100 UI/L).
- Miscarriages.
- Ectopic pregnancies.

### *Assays*

Plasma and follicular DHEA levels were performed by the endocrinology laboratory of the university hospital of Lyon, with radioimmunoassay after extraction and chromatographic separation (3).

Plasma DHEA reference values, in women without stimulation treatment, were  $17.85 \pm 3.71$  nmol/L (3).

### *Statistical analysis*

Qualitative variables were described using number and percentage and quantitative variables were described using mean and standard deviation. The hypothesis of normal distribution of quantitative variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov.

Quantitative variables were compared between groups using Kruskal-Wallis or Wilcoxon tests.

Correlation between quantitative variables was tested using Pearson test for normally distributed variables and Spearman rank test for non-normally distributed variables.

For all tests, a p-value less than 0,05 was considered statistically significant.

Statistical analysis was conducted using SAS version 9.1.3 (SAS Institute Inc, NC).



## ***RESULTS***

During 6 weeks, 28 patients have been included within the study. The mean age was 34 years old, with a minimum of 28 and a maximum of 41 years (see Table 1).

The average Body Mass Index (or BMI) was 23. Mean infertility period was evaluated at 56.6 months and median of IVF cycle was 2.

Among these 28 women, 6 groups could be classified according to etiology of infertility. Indeed, 6 patients (21.4% of the study population), belonged to the group “premature ovarian failure” (POF), determined by clinical symptoms of POF associated with biological criteria, such as FSH level > 10 UI/L or AMH (Anti-Mullerian Hormone) level <1.2 ng/ml (17-18), or a history of poor response in IVF, according to the Bologna criteria (21).

In the "polycystic ovary syndrome" (or PCOS) category, defined by the Rotterdam criteria (22), 4 patients (14.3%) were included. Four patients (or 14.3%) were identified in the "endometriosis" group, 6 patients (21.4%) in the "infertility uterine origin" group, 7 patients in the "male infertility" group (25%) and 1 patient in the "unexplained infertility" group (3.6%).

At the end of the study, we identified 7 ongoing pregnancies (25%), 3 biochemical pregnancies (11.7%), 3 miscarriages (11.7%), but no ectopic pregnancy.

On the day of oocyte retrieval, the plasma DHEA level averaged 13.4 nmol/L, with a standard deviation between 7.4 and 19.4 nmol/L. The average follicular DHEA level was 19.4 nmol/L with a standard deviation between 11.2 and 27.6 nmol/L. DHEA concentrations were higher in follicular fluid than in plasma.

According to the etiology of infertility, plasma and follicular DHEA concentrations were not statistically different (see table 2).

Furthermore, there was no significant difference between the AMH levels and plasma or follicular DHEA levels.

Using the Pearson correlation test, there seem to be no correlation between plasma DHEA levels and follicular DHEA levels on the day of oocyte retrieval (see Table 3): Rho equal to 0.21 ( $p=0.29$ ). There was no statistically significant difference between DHEA levels in plasma and follicular fluid according to age, versus less strict than superior or equal to 34 years old (see Table 3).

However, the plasma DHEA levels appeared to be inversely correlated with the fertilization rate in classic IVF or ICSI, with Rho equal to - 0.39 ( $p=0.04$ ), statistically significant (see Table 3). This would suggest that the lower was the plasma DHEA level; the better was the chance of fertilization.

In addition, there was a statistically significant relationship between intra-follicular DHEA levels and the number of oocytes fertilized by classic IVF or ICSI, with Rho equal to - 0.39 ( $p=0.05$ ). The more the rate of follicular DHEA was increased on the day of oocyte retrieval; the lower seemed the level of mature oocytes.

There was no statistically significant correlation between plasma or follicular levels of DHEA and the number of oocytes retrieved, number of embryos, embryo quality and embryo implantation rates.

Studying the population of patients who achieved an ongoing pregnancy after the IVF cycle (see Table 4), there was an inverse correlation between the follicular DHEA levels and the number of embryos transferred (fresh and frozen transfers), with a Rho equal to - 0.80 ( $p=0.03$ ). The more DHEA levels were increased in follicular fluid on the day of oocyte retrieval; the lower was the number of embryos having the quality criteria for embryo transfer (in fresh and frozen embryo transfers).

Taking into account cumulative pregnancies number, the more the dosage of follicular DHEA was increased, the lower was the number of oocytes retrieved the day of oocyte pick-up, as Spearman correlation test, with a Rho equal to - 0.71 ( $p=0.02$ ).

Among the group of patients who achieved pregnancy during the IVF cycle, DHEA levels in intra-follicular fluid was 15.8 nmol/L in the subgroup of patients with ongoing pregnancy, versus 22.8 nmol/L in the subgroup with early miscarriages and 20.5 nmol/L in the subgroup with biochemical pregnancy (see Table 2); but these results were not statistically different.

## ***DISCUSSION***

Improve care and pregnancy rates in patients undergoing an IVF cycle has been the aim of ART (Assisted Reproductive Technology) for several years. After the development of modern techniques (ICSI, IMSI (Intra Cytoplasmic Morphological Sperm Injection)...) which participated in the improvement of IVF results, it seems that the international teams are interested anew in the physiological bases of ovarian folliculogenesis. Optimal hormonal environment in follicular fluid is essential for oocyte maturation, critical to obtaining a good embryo quality.

To our knowledge, our study is the first to focus on the dosage of DHEA in the follicular fluid during ovarian stimulation for IVF in an unselected population of patients.

We have not detected statistically significant difference between DHEA levels in plasma and follicular fluid according to age, AMH or etiology of infertility. DHEA concentrations were higher in follicular fluid than in serum, as described in the literature (23). It is known that concentrations of DHEA in follicular fluid are significantly lower in samples from women undergoing ovarian stimulation compared with non-treated women (23).

However, the higher the level of follicular DHEA, the lower is the level of mature oocytes.

Follicular growth and oocyte meiosis are dependent upon high oestradiol levels in follicular fluid, whereas higher androgen concentrations in follicular fluid induce atresia climate (24).

Or, in rat models, DHEA has been shown to promote a polycystic environment in the ovaries, with increased levels of active oocytes and decreased atretic effects (15).

Oocyte quality would be intimately linked to the ability of converting DHEA into androstenedione and oestradiol, essential for growth and follicular development through autocrine and paracrine phenomena involved in ovarian steroidogenesis.

The dosage of follicular DHEA would be a variable consumption, reflecting the intrafollicular production of oestradiol. During an IVF cycle, with a history of poor oocyte quality in previous cycles, the dosage of intra-follicular DHEA could be an aid to diagnosis a misuse of follicular DHEA. It would be interesting to compare the intrafollicular levels of DHEA and oestradiol to substantiate this theory.

Consistent with this hypothesis, the higher the intra-follicular DHEA levels increases, the lower the number of oocytes is retrieved, in patients group with ongoing pregnancy.

In our study, follicular DHEA levels are inversely correlated with fertilized oocyte number. In the literature, in patients with POF, treatment with DHEA before and during the IVF cycle showed an increase in the number of fertilized oocytes (15-25-26). According to our results,

the ability to convert DHEA to testosterone and estrogen is essential rather than the amount of follicular DHEA available.

Follicular DHEA concentrations are also inversely correlated with embryo quality. Only one randomized study is available in the literature on this subject. According to Wisner (16), DHEA therapy in patients with POF during an IVF cycle increases the embryo quality and the rate of ongoing pregnancies. Exogenous DHEA supplementation would also increase the number of spontaneous pregnancies in patients with POF (20-27). The daily dose of DHEA was varied across studies from 50 to 100 mg on average.

These results may seem discordant. The hypothesis would be that DHEA therapy, in patients whose metabolism of DHEA to androstenedione, testosterone and oestradiol is inefficient, would aid ovarian conversion of DHEA.

In an exogenous DHEA supplementation, a threshold value is reached and triggers an enzymatic cascade required for oestradiol production and oocyte maturation. This mechanism could be similar to that described for FSH levels necessary to follicular growth and selection (11). The concentration of intra-follicular DHEA would reflect which is not used during the follicular growth. When follicular DHEA levels increase during an ovarian stimulation, folliculogenesis seems less efficient.

The dosage of all intra-follicular steroid hormones involved in ovarian steroidogenesis could be a line of future research.

We also note that, in our study, follicular DHEA concentration appears to be higher in case of biochemical pregnancy or early miscarriage compared to the subgroup of patients which obtain ongoing pregnancy, without statistically significant difference. Inefficient use of intra-follicular DHEA could explain poor oocyte and embryo qualities with chances of intrauterine implantation decreased. It has been suggested that DHEA therapy before and during an IVF cycle would decrease significantly the aneuploid embryos rates of 21.6%, thus resulting in a reduction of miscarriages, in patients with diminished ovarian reserve (17-28).

An exogenous DHEA supplementation may promote a better use of intra-follicular DHEA, allowing the production of better quality gametes.

The follicular DHEA level is not only a reflection of the synthesis of DHEA in the theca cells. Plasma DHEAS is a pro hormone needed to intra-follicular production of DHEA, testosterone and oestradiol. Plasma DHEAS would be involved in the production of 48% of follicular testosterone (29).

In this study, plasma DHEA levels are inversely correlated with the fertilization rate in classic IVF or ICSI. The assumption would be that the adrenal secretion of DHEA could be misused by the ovarian follicle, in some patients.

DHEA is an important step in the production of testosterone and oestradiol. If the level of plasma DHEA is low, the concentration of these hormones is also expected to be low (2).

Other scientists have also worked on steroid hormones in the follicular fluid. Naessen compares the hormonal profile in the follicular fluid in patients with or without PCOS, apart from all ovarian stimulation (30). According to his study, follicular DHEA is increased in PCOS patients compared to control patients. The intra-follicular androgen levels are significantly higher in PCOS patients. In PCOS patients, the process of aromatization of androgens to estrogens seems inferior compared to patients without hormonal cycle disorders. This phenomenon is associated with an arrest of follicular development with a lack of individualization of the dominant follicle, leading to anovulatory cycles in these patients (8).

In our study, PCOS patient's follicular DHEA levels are not statistically different from follicular DHEA levels in other groups of patients. These results could be explained by the lack of statistical power, given the small number of patients.

In patients with POF, the effectiveness of DHEA therapy before and during an IVF cycle is linked to a better conversion of DHEA into testosterone. Patients with POF would be in a climate of androgenic hormone deficiency (31).

If the production of endogenous DHEA is not converted optimally into androstenedione, testosterone or oestradiol, the hormonal environment within the ovarian follicle is not adequate to allow oocyte maturation quality.

The concept of ovarian reserve is a fundamental parameter in IVF cycle. Ovarian reserve determines the stimulation protocol, the gonadotropins dose, the number and quality of oocytes retrieved, the number and quality of embryos obtained, and thus the pregnancy's rate. Assessment of ovarian reserve is based on the measurement of AMH levels and the ultrasound account antral follicles (32).

For more than 10 years, many teams have focused on the last two weeks of follicular maturation, which is a stage independent of the gonadotropins levels. However, the early stages of follicular maturation, especially primary and pre-antral stages, appear crucial for obtaining a normal ovarian folliculogenesis.

The early stages of follicular maturation regulate the rate of follicular recruitment, and therefore the quantity and quality of developing oocytes.

Experiments in mice with androgen receptor knock out (ARKO) have demonstrated the key role played by androgens during the early growth stages of follicles (33). These early stages of folliculogenesis appear crucial to follicle development and maturation. According to the theory of two cells/two gonadotropins, androgens are essential for an adequate steroidogenesis by the follicle (11).

By synthesizing DHEA, androstenedione, androstenediol and testosterone, theca cells produce androgens necessary to aromatase activity and oestradiol production by granulosa cells (1). Androgenic precursors have a direct and autocrine activity in granulosa cells required for the follicular growth (7).

DHEAS levels are elevated in women with physiologically diminished ovarian reserve, suggestive of lower conversion efficiency from DHEA to testosterone with age. Testosterone levels also decrease with female age (34).

Testosterone levels are significantly lower with women with POF than controls during ovarian stimulation, suggesting a hypoandrogenism originates in adrenal or ovaries (35).

Or, pregnancy chances seem to be correlated to a high testosterone levels with DHEA supplementation in a prospective cohort study (31).

Three meta-analyzes with conflicting results are available on this subject in the international literature. Sunkara lists nine controlled studies: there are no differences in the number of oocytes, the number of ongoing pregnancies and live birth rate between the groups of patients with diminished ovarian reserve, treated with DHEA or testosterone before the IVF cycle, and the control groups (36).

However, treatment with transdermal testosterone before IVF cycle seems to be associated with an increase of clinical pregnancy in poor responder's patients (37).

The third meta-analysis outcomes in women with diminished ovarian reserve suggest that pre-treatment by DHEA does not improve the quantitative ovarian response and pregnancy outcome (38).

Hyman speculated that DHEA supplementation would save the antral and pre-antral follicles from atresia, which would explain the increase in the response to ovarian stimulation and the increase in the number of mature oocytes retrieved (39).

Androgen receptors are abundant in the granulosa cells of antral and pre-antral follicles. They increase the expression of FSH receptors on the granulosa cells and play a promoting role for follicular growth and estrogen synthesis by amplifying the effects of FSH. There may be a correlation between androgen receptors and FSH receptors thereby preventing follicular atresia. These hypotheses suggest that androgens play a key role in the pre-antral and antral follicles (35).

The small sample size of our study and the lack of control groups do not allow us to conclude on the mechanisms involved in ovarian steroidogenesis. Other statistical biases could also affect the results of the study (steroids, etiologies of infertility, ovarian stimulation treatment, taking DHEA or exogenous endocrine disruptors ...).

Nevertheless, some assumptions can be raised: would the determination of follicular DHEA concentration be a good indicator of oocyte quality? Would follicular DHEA levels after ovarian stimulation be a reflection of what has not been used for follicular growth and oocyte maturation? Allows an exogenous DHEA treatment to reach a critical threshold value for optimal conversion of DHEA to androstenedione, testosterone and oestradiol? These assumptions must be studied through prospective and controlled studies with a larger study population.

## ***CONCLUSIONS***

High DHEA concentrations in follicular fluid on the day of oocyte retrieval seem to be correlated with poor oocyte and embryo quality. In fact, the more the rate of follicular DHEA was increased on the day of oocyte retrieval; the lower seemed the level of mature oocytes and the lower was the number of embryos having the quality criteria for embryo transfer. Androgens are essential to improve the hormonal environment fundamental for follicular growth and oocyte maturation.

## **FIGURES AND TABLES**

	<b>Mean (n=28)</b>	<b>Standard Deviation</b>	<b>Min-Max</b>
<b>Age (years)</b>	34.4	30.8-38	28-41
<b>Weight (kg)</b>	62.5	51.6-73.4	47-90
<b>BMI</b>	23	19.1-26.9	17.6-33.1
<b>Time of infertility (months)</b>	56.6	33.2-80	32-109
<b>IVF cycle</b>	2.2	0.9-3.5	1-6
<b>Hormonal levels before stimulation:</b>			
- <b>Plasma FSH (UI/L)</b>	6.2	4-8.4	3.4-14.4
- <b>Plasma LH (UI/L)</b>	4.5	2.1-6.9	1.3-11.2
- <b>Plasma Oestradiol (pg/mL)</b>	40.5	18.7-62.3	10-84
- <b>Plasma AMH (ng/mL)</b>	3.1	0.8-5.4	0.78-9.2
<b>Plasma Oestradiol level day of oocyte retrieval (pg/mL)</b>	1705.7	789.9-2621.5	347-4648
<b>Plasma DHEA level day of oocyte retrieval (nmol/L)</b>	13.4	7.4-19.4	5.8-27.2
<b>Follicular DHEA level day of oocyte retrieval (nmol/L)</b>	19.4	11.2-27.6	9.54-45.7

*Table 1: Population study description*



	<b>n (%)</b>	<b>plasma DHEA levels</b>	<b>p</b>	<b>follicular DHEA levels</b>	<b>p</b>
<b>Age (years)</b>					
< 34	12 (42.8%)	15.1	0.21	17.9	0.4
≥ 34	16 (57.2%)	12.2		20.5	
<b>Infertility etiology</b>					
POF	6 (21.4%)	13.3	0.95	20.2	0.28
PCOS	4 (14.3%)	14.0		19.3	
Endometriosis	4 (14.3%)	14.2		23.6	
Uterine	6 (21.4%)	13.8		21.3	
Male infertility	7 (25%)	13.1		14.9	
Unexplained	1 (3.6%).	8.58		18.1	
<b>AMH (ng/mL)</b>					
<1.2	6 (21.4%)	13.3	0.80	20.2	0.42
≥ 1.2 et ≤ 6	18 (64.3%)	13.7		18.1	
>6	4 (14.3%)	12.5		23.8	
<b>Ungoing pregnancy</b>					
No	21 (75%)	13.9	0.45	20.6	0.19
Yes	7 (25%)	11.9		15.8	
<b>Miscarriage</b>					
No	25 (88.3%)	13.6	0.60	18.9	0.45
Yes	3 (11.7%)	11.7		22.8	
<b>Biochemical pregnancy</b>					
No	25 (88.3%)	13.7	0.53	19.2	0.80
Yes	3 (11.7%)	11.3		20.5	
<b>Ectopic pregnancies</b>					
No	28 (100%)	-	-	-	-
Yes	0 (0%)	-	-	-	-
<b>Ungoing pregnancy Bichemical pregnancy Miscarriage</b>	7 (25%) 3 (11.7%) 3 (11.7%)	11.9 11.3 11.7	0.73	15.8 20.5 22.8	0.19

*Table 2: Comparison between plasma DHEA and follicular DHEA levels means*

	Plasma DHEA levels		Follicular DHEA levels	
	Rho	p	Rho	p
<b>Follicular DHEA levels in the population study</b>	0.21	0.29	-	-
<b>Follicular DHEA levels function of age (years):</b>				
< 34	0.45	0.14	-	-
≥ 34	0.12	0.65	-	-
<b>Plasma oestradiol levels (pg/mL)</b>	0.12	0.54	0.07	0.72
<b>Retrieved oocytes</b>	0.10	0.62	- 0.31	0.11
<b>Fertilized oocytes rate</b>	0.30	0.15	- 0.39	0.05
<b>Embryos number</b>	- 0.02	0.92	- 0.22	0.26
<b>Good quality embryos number</b>	- 0.11	0.60	- 0.23	0.24
<b>Fresh transferred embryos number</b>	- 0.17	0.39	0.29	0.14
<b>Fresh and frozen transferred embryos number</b>	- 0.13	0.50	- 0.12	0.54
<b>Fecundation rate</b>	- 0.39	0.04	0.13	0.51
<b>Implantation rate</b>	- 0.20	0.30	- 0.21	0.28

*Table 3: Correlation between plasma and follicular DHEA levels and secondary outcome measures*

	Ongoing pregnancy after fresh embryo transfers (n=7)		Ongoing pregnancy after fresh and frozen embryo transfers (n=10)	
	Plasma DHEA levels Rho (p)	Follicular DHEA levels Rho (p)	Plasma DHEA levels Rho (p)	Follicular DHEA levels Rho (p)
<b>Retrieved oocytes</b>	0.39 (0.38)	- 0.43 (0.34)	0.23 (0.53)	- 0.71 (0.02)
<b>Fertilized oocytes rate</b>	0.14 (0.76)	-0.29 (0.53)	-0.20 (0.58)	-0.05 (0.89)
<b>Embryos number</b>	0.21 (0.64)	-0.43 (0.34)	0.10 (0.79)	-0.55 (0.10)
<b>Good quality embryos number</b>	-0.01 (0.97)	-0.41 (0.35)	-0.29 (0.41)	-0.28 (0.43)
<b>Fresh transferred embryos number</b>	0.41 (0.36)	0.61 (0.14)	0.52 (0.12)	-0.52 (0.12)
<b>Fresh and frozen transferred embryos number</b>	-0.36 (0.43)	-0.80 (0.03)	-0.32 (0.37)	-0.33 (0.35)
<b>Fecundation rate</b>	0.07 (0.87)	0.20 (0.67)	-0.03 (0.93)	0.24 (0.5)

*Table 4: Correlation between plasma and follicular DHEA levels and secondary outcome measures in patients with ongoing pregnancy*

## ***REFERENCES***

- 1) Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Review* 2011;32(1):81-151.
- 2) Burger HG. Androgen production in women. *M.D. Fertil Steril* 2002; Vol. 77, No. 4, Supp 4.
- 3) Fiet J., Gourmel B., Villette J.M., Brerault J.L, Julien R, Cathelineau G, Dreux C. Simultaneous Radioimmunoassay of Androstenedione, Dehydroepiandrosterone and 11-Beta-Hydroxyandrostenedione in Plasma. *Horm Res* 1980; 13:133–149.
- 4) Tanner JM. *Growth at Adolescence*, Blackwell, Oxford, 1962.
- 5) Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroids precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:2396-2402.
- 6) Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 15:213–27.
- 7) Hillier S.G. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Molecular and cellular Endocrinology* 2001; 179: 39-46.
- 8) Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 121-55.
- 9) Van Santbrink EJ, Hop WC, Van Dessel TJ, de Jong FH, Fauser BC. Decremental follicle-stimulating hormone and dominant follicle development during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1995; 64: 37-43.
- 10) Smitz J, Andersen A.N, Devroey P. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Human Reprod* 2007; Vol 22, No3: 676-87.
- 11) Hillier SG, Whitelaw PF, Smyth CD. Follicular oestrogen synthesis: the “two-cells, two-gonadotropins” model revisited. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 10, 51-54.
- 12) Conti M. Role of cyclic nucleotide phosphodiesterases in resumption of meiosis. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145, 9-14.
- 13) Voutilainen R, Tapanainen J, Chung BC, Matteson KJ, Miller WL. Hormonal regulation of P450<sub>scc</sub> (20,22- desmolase) and P450<sub>c17</sub> (17 -hydroxylase/17,20-lyase) in cultured human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:202–207.
- 14) Gleicher N. DHEA supplementation in diminished ovarian reserve, *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011; 9:67.
- 15) Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006; 21:2845-2849.

- 16) Wisner A. Addition of dehydroepiandrosterone for poor-responders patients before and during IVF treatment improves pregnancy rate: a randomized prospective study. *Human Reprod* 2010; Vol 25, No10: 2496-2500.
- 17) Gleicher N, Weghofer A, Barad D. DHEA reduces embryo aneuploidy: direct evidence from preimplantation genetic screening. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8:140-5.
- 18) Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2000; 73(6):1155-8.
- 19) Meskhi A, Seif MW. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:418-26.
- 20) Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2009, 91: 644-46.
- 21) Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011; 26(7):1616-24.
- 22) Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 11(1):19–25.
- 23) Kushnir MM, Naessen T, Kirilovas D, Chaika A, Nosenko J, Mogilevkina I, Rockwood AL, Carlström K, Bergquist J. Steroid profiles in ovarian follicular fluid from regularly menstruating women and women after ovarian stimulation. *Endocrinology and metabolism, Clinical Chemistry* 2009; 55:3, 519-26.
- 24) Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC, Soules MR. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1946-51).
- 25) Barad DH, Gleicher N. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2005; Vol 84: No3: 756e1-e3.
- 26) Casson PR. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Human Reprod* 2000; Vol 15, No10: 2129-32.
- 27) Fusi FM, Ferrario M, Bosisio C. DHEA supplementation positively affects spontaneous pregnancies in women with diminished ovarian function. *Gynecol Endocrinol*. 2013;26.
- 28) Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, Blanco-Mejia S, Barad D. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009; 7, 108: 1-7.
- 29) Haning RV Jr, Hackett RJ, Flood CA, Longcope C. Plasma dehydroepiandrosterone sulphate serves as a prehormone for 48% of follicular fluid testosterone during treatment with menotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 (5): 1301-7.

- 30) Naessen T. et al. Steroid profiles in ovarian follicular fluid in women with and without polycystic ovary syndrome, analysed by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Fertil Steril* 2010; Vol 94, No 6, 2228-33.
- 31) Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Barad D. Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization pregnancy rate in women with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30 (1): 49-62.
- 32) El-Mazny A, Abou-Salem N. Anti-Müllerian hormone and antral follicle count for prediction of ovarian stimulation response in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(9):826-9.
- 33) Sen A, Hammes SR. Granulosa cells specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1393-1403.
- 34) Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83: 302-8.
- 35) Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Barad DH. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Human Reprod* 2013; Vol 0, No 0: 1-8.
- 36) Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Onlin* 2011; 22 (6): 545-55.
- 37) Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod* 2012; Vol 18, No 2: 127-145.
- 38) Narkwichean A, Maalouf W, Campbell BK, Jayaprakasan K. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. *Reprod Biol and Endocrinol* 2013, 11:44.
- 39) Hyman JH, Alerhand S, Algur N, Eldar-Geva T. DHEA supplementation may improve IVF outcome in poor responders: a proposed mechanism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 12: 581-7.

## ***TROISIEME PARTIE : CONCLUSIONS***

La DHEA ou déhydroépiandrosterone est une hormone stéroïde, synthétisée de façon physiologique par les cellules de la thèque ovarienne ; et par la zone réticulée et fasciculée du cortex de la glande surrénale, à partir du cholestérol endogène. Cet androgène est connu comme étant une pro hormone indispensable pour la croissance folliculaire au sein de l'ovaire.

Plusieurs études ont montré que cette hormone était impliquée dans la qualité ovocytaire et embryonnaire lors des fécondations in vitro classiques ou ICSI.

De plus, un traitement substitutif par DHEA augmenterait le taux de grossesse en fécondation in vitro chez les patientes présentant une réserve ovarienne diminuée.

Néanmoins, aucune étude n'avait étudié le lien entre les taux de DHEA plasmatique et folliculaire, et l'action de la DHEA au cours de la folliculogénèse lors des protocoles de fécondations in vitro.

Nous avons donc réalisé une étude prospective afin de :

- Déterminer une éventuelle corrélation entre le dosage plasmatique et le dosage folliculaire de DHEA.
- Déterminer l'influence de la DHEA plasmatique et folliculaire sur la qualité ovocytaire et embryonnaire, et sur le taux de grossesse obtenu en fécondation in vitro.

Vingt-huit patientes ont été incluses dans cette étude. Les critères d'inclusion des patientes étaient les suivants : patientes prises en charge en FIV avec un protocole long ou court, toutes étiologies d'infertilité confondues.

Le critère de jugement principal était la concentration plasmatique et intra-folliculaire de la DHEA le jour de la ponction ovocytaire.

Les critères de jugement secondaires étaient le nombre et la qualité ovocytaire, le nombre et la qualité embryonnaire, les taux de fécondation et les taux d'implantation, corrélés aux concentrations de DHEA.

Les résultats ont montré que la concentration plasmatique moyenne de DHEA le jour de la ponction ovocytaire était de 13,4 nmol/L, alors que la concentration folliculaire moyenne de DHEA était de 19,4 nmol/L.

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les niveaux de DHEA dans le liquide folliculaire et le plasma, et entre les concentrations plasmatiques et folliculaires de DHEA et l'âge, ou l'étiologie de l'infertilité, ou les concentrations d'AMH.

Les concentrations de DHEA plasmatiques semblaient être inversement corrélées avec le taux de fécondation en FIV classique ou ICSI. Plus la concentration intra-folliculaire de DHEA augmentait, plus le nombre d'ovocytes matures ponctionnés diminuait.

En outre, plus les taux de DHEA étaient augmentés dans le liquide folliculaire, plus le nombre d'embryons de bonne qualité était faible.

Dans le groupe de patientes ayant présenté une grossesse après transfert d'embryons frais ou congelés (taux cumulé de grossesse), plus la concentration folliculaire de DHEA augmentait, plus le nombre d'ovocytes ponctionnés diminuaient, et ce, de façon statistiquement significative.

Ainsi, la qualité ovocytaire pourrait être intimement lié au métabolisme et à la conversion de la DHEA en androstènedione, testostérone et en œstradiol, qui représentent des paramètres hormonaux indispensables à la croissance et à la maturation folliculaire.

Le dosage de la concentration intra-folliculaire de DHEA semble être un marqueur de mauvaise qualité ovocytaire.

La DHEA intra-folliculaire pourrait être une variable de consommation, reflet de ce qui n'est pas métabolisé en testostérone et œstradiol lors de la folliculogénèse.

Ce dosage pourrait être utilisé en pratique clinique afin d'étayer les investigations, en cas d'antécédents de mauvaise qualité ovocytaire, lors d'un cycle de FIV précédent.

Néanmoins, ces résultats doivent être confirmés par des études cliniques comparatives, contrôlés, prospectives et bénéficiant d'une population d'étude plus importante, afin de diminuer les biais statistiques.

En conclusion, une concentration élevée de DHEA dans le liquide folliculaire, le jour de la ponction ovocytaire, semblent être un témoin de mauvaise qualité ovocytaire et embryonnaire. Chez ces certaines patientes, la DHEA ne semble pas être métabolisée de manière optimale en œstradiol et en testostérone, altérant ainsi la qualité ovocytaire et embryonnaire.



# ***ABBREVIATIONS***

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AKRIC3**: aldoketoreductase 3
- **AMH** : Anti-Mullerian Hormon
- **ART** : Assisted Reproductive Technology
- **IMSI**: Intra Cytoplasmic Morphological Sperm Injection
- **BMI** :Body Mass Index
- **DHEA** : Dehydroepiandrosterone
- **DHEAS** : Dehydroepiandrosterone Sulphate
- **FSH**: Follicle Stimulating Hormon
- **GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormon
- **HCG** : Human Chorionic Gonadotropin
- **ICSI** : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection
- **IVF** : In Vitro Fertilization
- **LH**: Luteinizing Hormon
- **P450aro**: cytochrome P450 aromatase
- **P450scc**:cholesterol side-chain cleavage enzyme
- **P450c17**: 17 alpha-hydroxylase
- **PCOS** : Polycystic Ovary Syndrome
- **POF** : Premature Ovarian Failure
- **SULT2A1**:hydroxysteroid sulfotransferase
- **3 $\beta$ HSD2**:3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2
- **17 $\beta$ HSD1**:17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase

# ***BIBLIOGRAPHIES***

- 1) Butenandt A., Dannenbaum H. *Z physiol*, 1934, Vol. 229, 192.
- 2) Migeon C.J., Plager J.E. *J Biol Chem*, 1954, Vol. 209, 767.
- 3) Symington T., Duguid W.P., Davidson J.J. Effect of exogenous corticotropin on the histochemical pattern of the human adrenal cortex and a comparison with the changes during stress. *J Clin Endocrinol Metab*, 1956, Vol. 16, 580.
- 4) Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Review* 2011;32(1):81-151.
- 5) Burger HG. Androgen production in women. *M.D. Fertil Steril* 2002; Vol. 77, No. 4, Supp 4.
- 6) Fiet J., Gourmel B., Villette J.M., Brerault J.L, Julien R, Cathelineau G, Dreux C. Simultaneous Radioimmunoassay of Androstenedione, Dehydroepiandrosterone and 11-Beta-Hydroxyandrostenedione in Plasma. *Horm Res* 1980; 13:133–149.
- 7) Tanner JM. *Growth at Adolescence*, Blackwell, Oxford, 1962.
- 8) Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroids precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:2396-2402.
- 9) Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 15:213–27.
- 10) Hillier S.G. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Molecular and cellular Endocrinology* 2001; 179: 39-46.
- 11) Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 121-55.
- 12) Van Santbrink EJ, Hop WC, Van Dessel TJ, de Jong FH, Fauser BC. Decremental follicle-stimulating hormone and dominant follicle development during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1995; 64: 37-43.
- 13) Smitz J, Andersen A.N, Devroey P. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Human Reprod* 2007; Vol 22, No3: 676-87.
- 14) Hillier SG, Whitelaw PF, Smyth CD. Follicular oestrogen synthesis: the “two-cells, two-gonadotropins” model revisited. *Moll Cell Endocrinol* 1994, 10, 51-54.

- 15) Conti M. Role of cyclic nucleotide phosphodiesterases in resumption of meiosis. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145, 9-14.
- 16) Voutilainen R, Tapanainen J, Chung BC, Matteson KJ, Miller WL. Hormonal regulation of P450scc (20, 22- desmolase) and P450c17 (17 -hydroxylase/17, 20-lyase) in cultured human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:202–207.
- 17) Gleicher N. DHEA supplementation in diminished ovarian reserve, *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011; 9:67.
- 18) Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006; 21:2845-2849.
- 19) Wisner A. Addition of dehydroepiandrosterone for poor-responders patients before and during IVF treatment improves pregnancy rate: a randomized prospective study. *Human Reprod* 2010; Vol 25, No10: 2496-2500.
- 20) Gleicher N, Weghofer A, Barad D. DHEA reduces embryo aneuploidy: direct evidence from preimplantation genetic screening. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010; 8:140-5.
- 21) Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2000; 73(6):1155-8.
- 22) Meskhi A, Seif MW. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:418-26.
- 23) Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2009, 91: 644-46.
- 24) Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011; 26(7):1616-24.
- 25) Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 11(1):19–25.
- 26) Kushnir MM, Naessen T, Kirilovas D, Chaika A, Nosenko J, Mogilevkina I, Rockwood AL, Carlström K, Bergquist J. Steroid profiles in ovarian follicular fluid from regularly menstruating women and women after ovarian stimulation. *Endocrinology and metabolism, Clinical Chemistry* 2009; 55:3, 519-26.
- 27) Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC, Soules MR. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1946-51.).

- 28) Barad DH, Gleicher N. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2005; Vol 84: No3: 756e1-e3.
- 29) Casson PR. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Human Reprod* 2000; Vol 15, No10: 2129-32.
- 30) Fusi FM, Ferrario M, Bosisio C . DHEA supplementation positively affects spontaneous pregnancies in women with diminished ovarian function. *Gynecol Endocrinol*. 2013;26.
- 31) Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, Blanco-Mejia S, Barad D. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009; 7, 108: 1-7.
- 32) Haning RV Jr, Hackett RJ, Flood CA, Longcope C . Plasma dehydroepiandrosterone sulphate serves as a prehormone for 48% of follicular fluid testosterone during treatment with menotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 (5): 1301-7.
- 33) Naessen T. et al. Steroid profiles in ovarian follicular fluid in women with and without polycystic ovary syndrome, analysed by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Fertil Steril* 2010; Vol 94, No 6, 2228-33.
- 34) Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Barad D. Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization pregnancy rate in women with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30 (1): 49-62.
- 35) El-Mazny A, Abou-Salem N. Anti-Müllerian hormone and antral follicle count for prediction of ovarian stimulation response in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29(9):826-9.
- 36) Sen A, Hammes SR. Granulosa cells specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1393-1403.
- 37) Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83: 302-8.
- 38) Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Barad DH. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Human Reprod* 2013; Vol 0, No 0: 1-8.
- 39) Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Onlin* 2011; 22 (6): 545-55.

- 40) Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod* 2012; Vol 18, No 2: 127-145.
- 41) Narkwichean A, Maalouf W, Campbell BK, Jayaprakasan K. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. *Reprod Biol and Endocrinol* 2013, 11:44.
- 42) Hyman JH, Alerhand S, Algur N, Eldar-Geva T. DHEA supplementation may improve IVF outcome in poor responders: a proposed mechanism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 12: 581-7.

VU

NANCY, le **30 septembre 2013**

Le Président de Thèse

**Professeur G. WERYHA**

NANCY, le **30 septembre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6634

NANCY, le 04/10/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur P. MUTZENHARDT**



---

## **RESUME DE LA THESE**

La DHEA ou déhydroépiandrostérone est une hormone stéroïde, synthétisée de façon physiologique par les cellules de la thèque ovarienne. Cet androgène est connu comme étant une pro hormone indispensable pour la croissance folliculaire au sein de l'ovaire. Plusieurs études ont montré que cette hormone était impliquée dans la qualité ovocytaire et embryonnaire lors des fécondations in vitro classiques ou ICSI. Une étude observationnelle prospective a donc été réalisée afin de déterminer une corrélation entre le dosage plasmatique et le dosage folliculaire de DHEA et étudier l'influence de la DHEA plasmatique et folliculaire sur la qualité ovocytaire et embryonnaire.

Les résultats ont montré que la concentration plasmatique moyenne de DHEA le jour de la ponction ovocytaire était de 13,4 nmol/L, alors que la concentration folliculaire moyenne de DHEA était de 19,4 nmol/L. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les niveaux de DHEA dans le liquide folliculaire et le plasma. Les concentrations de DHEA plasmatiques semblaient être inversement corrélées avec le taux de fécondation en FIV classique ou ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection). Plus la concentration intra-folliculaire de DHEA augmentait, plus le taux d'ovocytes matures et plus le nombre d'embryons de bonne qualité étaient faibles.

Le jour de la ponction ovocytaire, une concentration élevée de DHEA dans le liquide folliculaire semblent donc être un témoin de mauvaise qualité ovocytaire et embryonnaire.

---

## **TITRE EN ANGLAIS**

*Correlation between plasma and follicular Dehydroepiandrosterone (DHEA) concentrations and oocyte/embryo quality in women undergoing in vitro fertilization*

---

**THESE: MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2013**

---

**MOTS-CLEFS:** *DHEA, stéroïdogénèse, fécondation in vitro, liquide folliculaire, qualité ovocytaire*

---

**INTITULE ET ADRESSE :**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Faculté de médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---