



**HAL**  
open science

# Facteurs de risques d'immaturité ovocytaire : étude rétrospective cas-témoins sur 205 patientes à la maternité de Nancy (janvier 2014-décembre 2015)

Jellila Tahiri Ghetemme

## ► To cite this version:

Jellila Tahiri Ghetemme. Facteurs de risques d'immaturité ovocytaire : étude rétrospective cas-témoins sur 205 patientes à la maternité de Nancy (janvier 2014-décembre 2015). Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931802

**HAL Id: hal-01931802**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931802>**

Submitted on 23 Nov 2018

**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>

2016

**THESE**

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**JELLILA TAHIRI GHETEMME**

Le 16 septembre 2016

**FACTEURS DE RISQUES D'IMMATURITE OVOCYTAIRE :**

**Étude rétrospective cas-témoins sur 205 patientes à la maternité de Nancy**

**(janvier 2014-décembre 2015)**

**Examineurs de la thèse :**

Monsieur le Professeur Olivier Morel	Président
Monsieur le Professeur Philippe Jonveaux	Juge
Madame le Docteur Isabelle Koscinski	Juge et Directeur
Madame le Docteur Nadia Dandachi	Juge



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

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

**Vice-Doyen « Finances » :** Professeur Marc BRAUN  
**Vice-Doyen « Formation permanente » :** Professeur Hervé VESPIGNANI  
**Vice-Doyen « Vie étudiante » :** M. Pierre-Olivier BRICE

**Asseseurs**

- 1 <sup>er</sup> Cycle et délégué FMN Paces :	<b>Docteur Mathias POUSSEL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	<b>Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE</b>
- Plan campus :	<b>Professeur Bruno LEHEUP</b>
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	<b>Professeur Laurent BRESLER</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Relations Internationales :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	<b>Docteur Christophe NEMOS</b>
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Réingénierie professions paramédicales :	<b>Mme la Professeure Annick BARBAUD</b>

**DOYENS HONORAIRES**

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 - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone

GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - 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 –François

PLENAT - 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 – Jean-Pierre

VILLEMOT - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur  
Jacques POUREL  
Professeur Michel SCHMITT - 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 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 CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

#### 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 LOZNIÉWSKI – 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 – Professeure Céline PULCINI

### 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 (*jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre*) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas  
JAY (*à partir du 1<sup>er</sup> novembre*)

### 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 – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

**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 – Professeure Louise TYVAERT

**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 (*jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre*) – 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 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 : (Ophtalmologie)**

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 – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

**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 – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

**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 Héléne JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))**

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

**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 – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –  
Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))**

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

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

Docteure Lina BOLOTINE

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

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure 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)**

Docteure 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)**

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure 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

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

**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)**

Docteure Laure JOLY



## MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure 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)*

**A notre Maître et Président de Thèse**

**Monsieur le Professeur Olivier Morel**

Professeur en Gynécologie-obstétrique

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger ce travail.

Avoir pu profiter de vos enseignements fut un honneur.

Vos conseils, toujours pertinents nous ont été d'une grande aide et nous ont souvent guidés ces dernières années.

Votre dextérité, votre calme à toute épreuve et votre patience forcent l'admiration.

Votre empreinte sur notre formation sera considérable.

Nous espérons que ce travail répond à vos attentes.

Que cette thèse soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Philippe Jonveaux**

Professeur en génétique

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Puisse ce sujet, certes un peu éloigné de votre spécialité, avoir pu vous intéresser. Soyez assuré de notre profond respect.

**A notre Maître et Directeur de Thèse**

**Madame le Docteur Isabelle Koscinski**

Maitre de conférences en biologie de la reproduction

Vous avez eu l'idée de ce travail et vous nous avez fait l'honneur de nous en confier la réalisation.

Vous nous avez ensuite guidés dans la réalisation et vous nous faites l'honneur aujourd'hui de le juger.

Votre enseignement, votre écoute et votre confiance nous ont été particulièrement précieux.

Puisse ce travail être le témoin de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus grand respect.

**A notre Maître et Juge**

**Madame le Docteur Nadia Dandachi**

Docteur en Gynécologie-obstétrique

Nous avons eu l'honneur de grandir en tant que jeune médecin auprès de vous ces dernières années.

Au-delà de la médecine, vous nous avez inculqués des valeurs, des concepts, une façon de raisonner.

Vous nous avez témoigné en toute circonstance un indéfectible soutien.

Soyez assuré de notre profond respect.

**A l'équipe de Verdun:** merci de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas en obstétrique.

**A l'équipe d'AMP de Nancy:** vous m'avez pris sous votre aile toute jeune interne. Merci à Annie, Charlotte, Catherine L, Delphine, et encore à toi Nadia pour votre enseignement, votre gentillesse et votre humanité. Merci à Maryline et Laura, le duo infernal « je t'aime, moi non plus »

**A Marion C:** merci de m'avoir accompagnée dans les rédactions de mémoire et articles. Je vois enfin le bout.

**Au Dr Eszto :** Vous m'avez formée, guidée, soutenue. Vous m'avez ouvert les portes de votre service et j'y ai tant appris. En garde comme en consultation, au bloc comme en salle d'échographie, vos conseils, parfois durs mais toujours avisés m'ont fait tellement progresser. L'histoire s'arrête avec tristesse un peu prématurément, mais votre empreinte sur ma formation restera considérable. Avoir grandi à vos côtés ces dernières années a été un réel plaisir.

**A l'équipe du service d'échographie de Metz :** A Lydie et Cathie, un duo parfait. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre patience, et il en a fallu... Je vous dois ma formation. Merci pour votre soutien malgré tous ces moments de frustrations !

**A toute l'équipe de chirurgie digestive de Schuman :** au Dr Johann pour ces 6 mois au cours desquels vous m'avez fait adorer la chirurgie. Merci d'avoir partagé avec moi vos grandes compétences chirurgicales. Travailler à vos côtés a été une chance, Merci d'avoir mêlé la formation chirurgicale à la bonne humeur et aux rires. Aux Ibode et Iade qui ont rendu ce semestre inoubliable.

**A l'équipe de biologie :** quel plaisir d'avoir passé six mois à vos côtés. Merci de m'avoir appris autant de choses.

**A Christel,** merci pour ta patience, ton écoute et de m'avoir soutenue dans cette préparation de thèse.

**A l'équipe d'AMP de Metz :** A Thérèse et Florence, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Dr Ragage, votre courage et passion force l'admiration ; ne vous inquiétez pas je me demanderai toujours « pourquoi je fais ce que je suis en train de faire ». Merci pour votre disponibilité.

A tous les **médecins, sages-femmes et aides-soignantes** avec qui j'ai travaillé tout au long de ces cinq années, qui m'ont épaulée et qui m'ont tant appris !

### A mes co internes et amis

A **ma super promo**, sans qui les cours de DES n'auraient pas été si instructifs !

- A Laurène, au départ, juste co interne, puis très rapidement amies. On a évolué ensemble toutes ces années, on a partagé tous ces moments de stress et de doutes mais ça y est on y est ! Passer notre soirée de fin de thèse est notre accomplissement. Partager ce moment ensemble est un plaisir. Tu as été au cours de ces dernières années présentes à tous les événements importants et je t'en remercie.
- A Matthieu, on a toujours accroché. Malgré ta timidité, tu es une personne géniale. Ces 2 semestres passés avec toi ont été super. Cette fois-ci, dis-moi au revoir quand tu partiras de la soirée ;).
- A Sophie, Arthur et Judicaël, ces 5 années d'amitié aussi bien professionnelles que personnelles resteront pour moi inoubliables.

A **Laurianne** : amies depuis le début, ta douceur m'a rapidement mise à l'aise. Une maman poule avec moi, j'ai toujours pu compter sur toi. Merci d'avoir été là quand j'avais mes petits moments de doutes. Tu vas me manquer !

➔ Merci à vous d'avoir fait de cet internat en Lorraine, 5 ans de bonheur. Que notre amitié perdure malgré la distance !!!

A **tous mes anciens co internes**: Marie, Shagha, Kim, Nora, Anais, Rabia, Mathilde, Audrey, Axelle, Laetitia, Delphine, Laure... et à tous ceux rencontrés pendant ce long parcours. Apprendre à vos côtés a toujours été un plaisir.

### A mes amis d'ici et d'ailleurs

A **Aude**: depuis 5 ans que l'on se connaît, on est très vite devenue amies. Merci pour ta présence et ton soutien que ce soit au niveau professionnel et personnel. Il y aura toujours une place pour toi dans mon cœur. Ton amitié m'est très chère.

A **Guillaume**: t'avoir comme ami est une chance. Ta générosité, bonne humeur et ton enthousiasme font de toi une personne exceptionnelle. Ton amitié m'est très chère mon fils spirituel.

A **Caroline**: toujours disponible pour tes amis malgré des journées de travail sans fin, j'admire la force de ton investissement dans les projets qui te tiennent à cœur. Tu m'as accompagnée dans cette dernière ligne droite et je t'en remercie. Tu vas me manquer !

**A Baptiste** : sous colleur du dimanche soir, on a quitté ensemble la chaleur niçoise pour accomplir notre projet. Nous avons réussi et tu y as même trouvé le bonheur avec **Eve**. Votre bonheur fait plaisir à voir.

A **lyse**, petit bout de femme très courageuse, à **Catoch**, et ton excentricité qui me fait toujours rire.

**A Laurette et Florent**: très belle rencontre de la Lorraine, c'est toujours un plaisir de vous voir. Je compte sur vous pour terminer les quelques escape games qu'ils nous restent à faire en Lorraine.

**A Marie et Mehdi, Aurélie, Clémence, Antonin** : Pour tous ces bons moments ensemble et il y en aura d'autres j'espère !

**A Mathieu D, Valérie, Mélanie, Maité, Soizic et Nassim** : 6 mois à Verdun inoubliables.

**A Yannick** : toujours ensemble pendant la préparation de l'ECN, ton soutien a été très important. On ne se voit plus assez malheureusement.

**A Mickael et Marion**: c'est toujours un immense plaisir de partager un moment à vos côtés ; Vous êtes tous les deux admirables. Je vous renouvelle bien sûr tous mes voeux de bonheur.

Et à tous ceux que j'ai oublié de citer....



## A ma famille

**A mes parents:** je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour nous! Quelle fierté d'être votre fille. Je vous dois tout ! Vous m'avez inculquée ces valeurs saines que sont le travail et la persévérance. Tout ce que vous avez accompli force le respect. Je vous dédie cette thèse.

**A Karima, Adel, Samira et Sonia:** vous avez participé à ce que je suis maintenant. Que de chemin parcouru, vous avez toujours été présents pour moi. Vous êtes patients, à l'écoute et toujours de bons conseils. Je serai toujours là pour vous. Ce travail vous est dédié.

**A Yasmina :** petite nièce chérie, je suis fière de toi. C'est toujours une joie de te voir.

**A ma famille au Maroc et à mon grand-père** parti trop tôt (« tbeba dialek » l'est officiellement aujourd'hui).

**A mes beaux-parents et à Marc:** merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous en suis très reconnaissante.

**A Cédric:** bientôt 10 ans à tes côtés. Tu as toujours été là pour moi. Merci pour ta gentillesse et ta patience (surtout ces dernières semaines). Tu m'as toujours soutenue. Toujours prêt à te surpasser, ton parcours professionnel et personnel me rendent fier de toi. Que ces années futures avec toi soient encore plus belles que celles qui se sont déjà écoulées. Mon amour, je te dédie cette thèse.

## SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	18
INTRODUCTION GENERALE.....	20
<b>ETUDE</b>	
INTRODUCTION.....	31
MATERIELS ET METHODES.....	32
RESULTATS.....	35
DISCUSSION.....	41
PERSPECTIVES.....	44
CONCLUSION.....	47
FIGURES ET TABLEAUX.....	48
REFERENCES.....	49
ANNEXE.....	53

# **FACTEURS DE RISQUES D'IMMATURITE OVOCYTAIRE :**

## **Étude rétrospective cas-témoins sur 205 patientes à la maternité de Nancy (janvier 2014-décembre 2015)**

### ABREVIATIONS

AMH : hormone antimüllérienne

AMP : aide médicale à la procréation

AMPc : adénosine monophosphate cyclic

AREG : amphireguline

ARN : acide ribonucléique

BMP15 : bone morphogenetic protein 15

CFA : compte des follicules antraux

CGP : cellules germinales primordiales

CRP: protéine C réactive

E2 : oestradiol

EGF: epidermal growth factor

EREG : épireguline

FIV : Fécondation in vitro

FSH : follicle stimulating hormone

GDF9 : growth differentiation factor-9

GMP : guanosine monophosphate

GPR3 : récepteur de la protéine G

HCG : hormone chorionique gonadotrope

ICSI : injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes

IMC: indice de masse corporelle

KL : Kit ligand

LH: luteinizing hormone

MII: metaphase 2

MIV : maturation in vitro

MPF: meiosis promoting factor

OMI : oocyte meiosis inhibitor.

PDE 3A : phosphodiesterase 3A

PEDF: Pigment epithelium-derived factor

PKA : protéine kinase A

PRL : prolactine

SCF : stem cell factor

SHB : sex hormon binding globulin

TSH : thyroid stimulating hormon

VEGF : vascular endothelial growth factor

VG : vésicule germinative

# INTRODUCTION GENERALE

## I/ Epidémiologie

En France, l'infertilité représente un réel problème de santé puisque on estime qu'un couple sur 7 consulte pour des difficultés à concevoir un enfant. Un couple est considéré comme infertile s'il n'a pas pu concevoir d'enfant après 12 mois de rapports sexuels non protégés. Après un an, 18 à 24% des couples restent sans enfant. Un couple sur 10 a recours aux techniques d'AMP pour remédier à son infertilité(1).L'assistance médicale à la procréation a pour but de permettre à un couple infertile en âge de procréer d'avoir un enfant.

L'étiologie est féminine dans 30% des cas, masculine dans 20% des cas et mixte dans 40% des cas. L'infertilité reste inexpliquée dans environ 10% des cas (2).

La fécondation in vitro est un des traitements de l'infertilité. Lors d'une FIV avec micro - injection intra - cytoplasmique de spermatozoïdes, un spermatozoïde est sélectionné et injecté directement dans le cytoplasme de l'ovocyte mature décoronisé. Cette dernière technique d'assistance à la procréation représente 63 % des tentatives de FIV réalisées en France (3).

Malgré une prise en charge en accord avec les recommandations de la littérature, les taux d'échec restent élevés. En France, le taux de grossesse par ponction est de 23,4% en ICSI alors que la plupart des pays affichent des chiffres proches ou supérieurs à 30% (4), ceci pouvant s'expliquer par plusieurs éléments :

- des conditions de cultures embryonnaires sub optimales dans un grand nombre de laboratoires d'Assistance Médicale à la Procréation;
- la politique de transfert embryonnaire visant à limiter la survenue des grossesses multiples ;
- des causes médicales liées aux antécédents des patients eux-mêmes.

Parmi les causes de ces échecs on retrouve régulièrement l'immaturation des ovocytes ponctionnés.

## **2/ Présentation de la présente thèse de médecine**

Après un rappel de la physiologie de l'ovogenèse et de la maturation ovocytaire, sera exposée une étude rétrospective menée parmi la population de patientes prises en charge en AMP au CHRU de Nancy entre janvier 2014 et décembre 2015. Elle évaluera l'association de plusieurs paramètres cliniques et biologiques sur la maturité ovocytaire. Enfin, les premiers résultats d'une étude prospective monocentrique pilote portant sur un double déclenchement de l'ovulation seront joints en annexe.

## **II/ Physiologie de l'ovogenèse et de la folliculogénèse**

L'ovogenèse comprend la différenciation des cellules germinales souches en ovogonies suivie de leur maturation en ovocytes. Lors de ce processus, l'ovocyte est dépendant des cellules qui l'entourent avec lesquelles il forme une unité morphologique, fonctionnelle, évolutive appelée follicule ovarien.

### **A/ Ovogenèse :**

#### **Rappels embryologiques**

L'embryogenèse ovarienne fait intervenir deux lignées cellulaires d'origines embryologiques différentes à partir de la quatrième semaine: la lignée germinale, constituée des cellules germinales primordiales (CGP) qui évolueront en ovogonies puis en ovocytes, et la lignée somatique qui donnera des cellules folliculaires.

Les CGP, devenues des ovogonies, sont environ 25000 à la sixième semaine de grossesse puis un million au cours du troisième mois de grossesse. Ce sont des cellules arrondies avec un gros noyau et un cytoplasme riche en mitochondries. Elles sont reliées par des ponts cytoplasmiques permettant la synchronisation des mitoses. Vers la dixième semaine de grossesse, les ovogonies deviennent des ovocytes après leur entrée en prophase de la première division méiotique. L'ovocyte est alors dit ovocyte primaire. Il présente un grand noyau appelé vésicule germinative. A ce stade, l'ovocyte est totalement immature. On compte environ sept millions d'ovogonies et d'ovocytes entre les cinquième et septième mois de grossesse. Les ovocytes restent ensuite bloqués à ce stade de prophase I.

## Contrôle de la méiose

Le contrôle de la méiose est effectué via des jonctions communicantes (appelées aussi jonctions GAP) (5) entre les cellules de la corona radiata et l'ovocyte .

Le blocage en Prophase I est lié à plusieurs facteurs (figures 1 et 2):

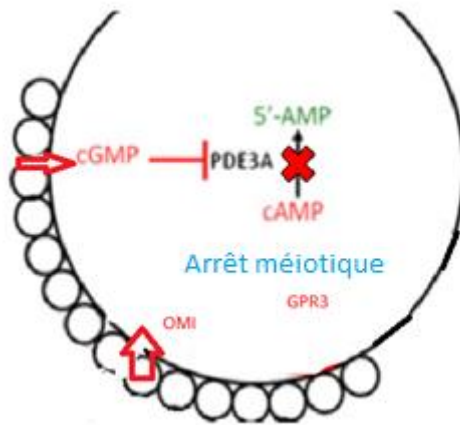
-Une concentration élevée en **AMPc** intra-ovocytaire. C'est l'ovocyte qui produit cet AMPc qui est normalement clivé sous l'effet d'une phospho-diesterase spécifique de l'ovocyte, la PDE 3A (6,7). Cette enzyme est inhibée par le cGMP qui lui, est synthétisé par les cellules de la corona radiata(8) ;

-Une transmission à travers la zone pellucide d'un facteur inhibiteur de la reprise de la méiose appelé **OMI** synthétisé par les cellules de la granulosa(9) ;

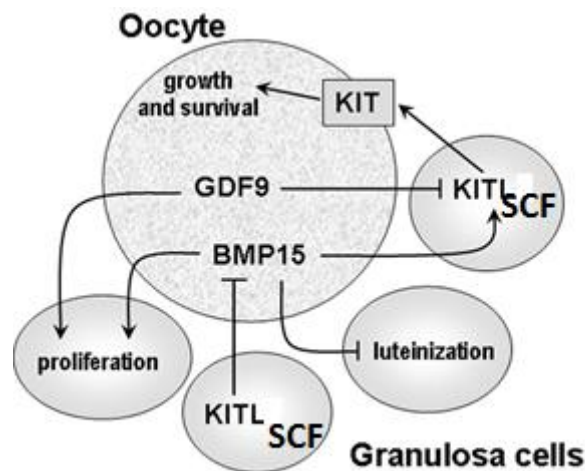
-L'expression ovocytaire du **GPR3** nécessaire au maintien de l'arrêt de la méiose en prophase de première division méiotique(10).

-L'expression ovocytaire de facteurs de croissance comme le **GDF9** et la **BMP15**; BMP15 est responsable de la prolifération des cellules de la granulosa indépendamment de la FSH, dont elle diminue l'expression de son récepteur(11). GDF9 va réprimer l'expression du SCF, le ligand du récepteur c-Kit (12). Le SCF, produit par les cellules de la granulosa, et son récepteur c-Kit, présent à la surface des ovocytes et des cellules thécales, favorisent la survie ovocytaire et folliculaire(13). L'invalidation du gène GDF9 -/- chez la souris conduit à un blocage de la folliculogénèse au stade de follicule primaire(14). La croissance de l'ovocyte persiste mais la compétence méiotique est altérée. L'expression du ligand Kit est augmentée, ce qui pourrait expliquer la croissance précoce de l'ovocyte et ses anomalies, potentiellement à l'origine de l'ovocyte





**Figure 1: blocage de l'ovocyte en prophase 1** ; il est lié à une concentration élevée en AMPc intra-ovocytaire. C'est principalement l'ovocyte qui produit cet AMPc mais il est normalement clivé sous l'effet d'une phosphodiesterase, la PDE 3A spécifique de l'ovocyte. Cette enzyme est inhibée par le cGMP qui lui provient des cellules de la corona radiata via des ponts inter-cytoplasmiques entre ces cellules et l'ovocyte. GPR3 maintient le blocage en prophase 1. OMI synthétisé par les cellules de la granulosa est un facteur inhibiteur de la reprise de la méiose.



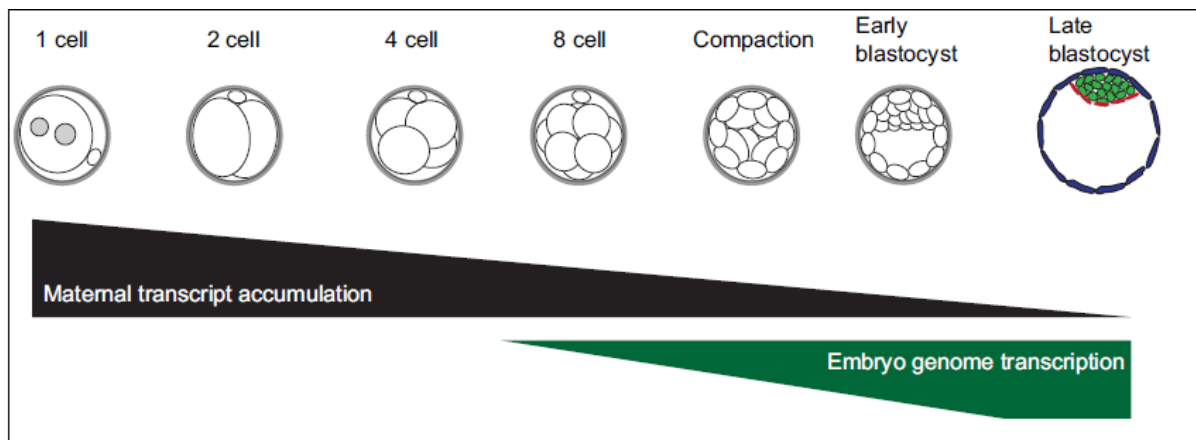
**Figure 2(15) : communication bidirectionnelle entre les ovocytes et les cellules folliculaires.** GDF9 va réprimer l'expression du SCF, le ligand du récepteur c-Kit. Le SCF, produit par les cellules de la granulosa, et son récepteur c-Kit, présent à la surface des ovocytes et des cellules thécales, favorisent la survie ovocytaire et folliculaire. L'interaction Kit-Kit ligand joue un rôle dans l'initiation de la croissance folliculaire du pool de follicules primordiaux, la prolifération des cellules de la granulosa et la formation de l'antrum. BMP15 stimule l'expression Kit puis le système Kit-kit ligand réalise un rétrocontrôle négatif sur BMP15.

La qualité ovocytaire est liée à sa maturité (16); elle comporte deux aspects : la maturité nucléaire et la maturité cytoplasmique.

La phase de maturation nucléaire plus facilement confirmée au microscope correspond à la capacité de l'ovocyte à reprendre et finir la méiose.

La phase de maturation cytoplasmique dite compétence cytoplasmique, consiste en la synthèse d'un certain nombre de protéines et d'ARN indispensables au bon déroulement de la fécondation et aux premiers stades du développement embryonnaire jusqu'à l'autonomie des blastomères. Le niveau de maturité cytoplasmique peut difficilement être évalué. Il peut être apprécié indirectement par l'étude des taux de fécondation, de clivage, d'implantation, et de grossesse. L'importance du diamètre ovocytaire a aussi été montrée dans l'aptitude au développement (17) : la compétence ovocytaire augmente avec la taille de l'ovocyte (18).

Les ovocytes sont les seules cellules de l'organisme capables d'effectuer la méiose pour aboutir à des gamètes haploïdes fécondables, et d'élaborer tout ce qui sera nécessaire pour assurer, après fécondation, le développement précoce de l'embryon jusqu'au 2<sup>ème</sup> -3<sup>ème</sup> jour (figure 3).



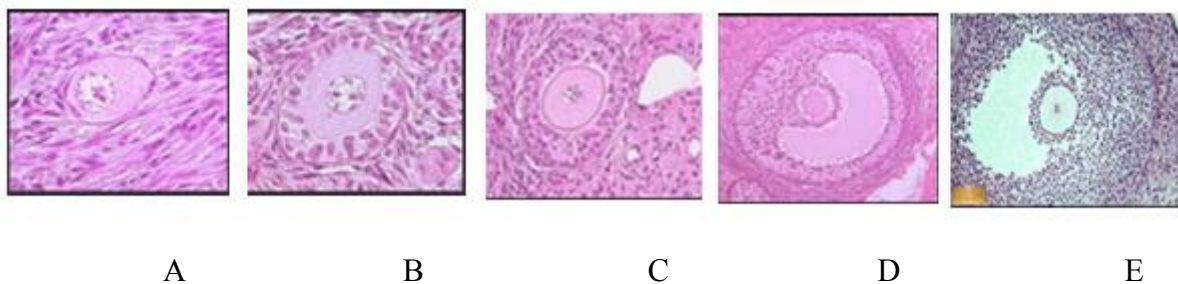
**Figure 3 (19): rôle de la maturation ovocytaire dans le développement embryonnaire.** Jusqu'au 2<sup>ème</sup> -3<sup>ème</sup> jour après fécondation, les ovocytes élaborent tout ce qui sera nécessaire pour assurer le développement précoce de l'embryon (la machinerie moléculaire, les protéines,..., une exception : le centre organisateur du fuseau pour la première division mitotique de l'embryon est apporté par le spermatozoïde) jusqu'à ce qu'à ce le génome de ce dernier soit activé.

Ainsi, le dialogue qui s'établit entre l'ovocyte et les cellules qui l'entourent joue un rôle essentiel dans l'acquisition par l'ovocyte de sa compétence à la méiose. Le développement ovocytaire est donc intimement lié au développement folliculaire.

## B/ Développement folliculaire (figure 4)

La folliculogénèse désigne toutes les étapes de croissance et de maturation des follicules ovariens. On distingue 4 étapes pendant lesquelles l'ovocyte est toujours bloqué en Prophase 1:

- **L'initiation du follicule primordial quiescent** formé par l'association de l'ovocyte primaire en prophase et d'une couche concentrique de cellules folliculeuses jusqu'au stade pré-antral (180 jours).
- **La croissance basale**, marquée par le développement de l'antrum et la prolifération des cellules de la granulosa (70 jours). Pendant cette croissance, l'expression des connexines, protéines constitutives des jonctions communicantes est augmentée, favorisant ainsi une réponse optimale à GDF9.
- **La sélection**, lors des cinq premiers jours du cycle, caractérisée par l'émergence du follicule dominant, le plus sensible à la FSH, et l'acquisition de l'activité aromatasase avec passage d'un statut androgénique à un statut oestrogénique.
- **La maturation**, d'une durée de huit jours, définie par l'acquisition des récepteurs à la LH par les cellules de la granulosa.



**Figure 4 (20) :croissance folliculaire.** A-follicule primordial, (diamètre de 50  $\mu\text{m}$ ) formé de l'association de l'ovocyte primaire en prophase et d'une couche de cellules folliculeuses. B- follicule primaire, son diamètre augmente (50 à 100  $\mu\text{m}$ ) du fait de la croissance ovocytaire et de l'augmentation du nombre de cellules folliculeuses. C-follicule secondaire (préantral), son diamètre passe de 100 à 200 $\mu\text{m}$ . D- follicule tertiaire (antral), mesurant de 200 $\mu\text{m}$  à 12mm. E-follicule pré-ovulatoire ( de Graaf) d'environ 23mm juste avant l'ovulation contenant une couche régulière de cellules folliculeuses appelées corona radiata..

La fin de la maturation folliculaire est poursuivie par un pic de LH. Ce dernier marque la poursuite de la maturation ovocytaire, correspondant à l'étape de l'ovulation.

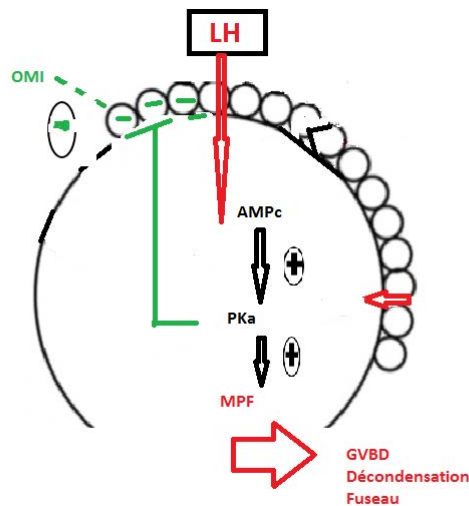
### **III/ L'OVULATION (figure 5)**

Au moment du pic ovulatoire, les cellules du cumulus vont jouer un rôle déterminant pour permettre à l'ovocyte d'arriver en métaphase II. En effet, elles sont les principales cibles des hormones gonadotropes(21). L'ovocyte possédant peu ou pas de récepteurs à ces hormones, l'action de ces dernières va se faire principalement par l'intermédiaire du cumulus et de ses jonctions communicantes avec l'ovocyte.

La FSH joue alors un rôle majeur dans la prolifération des CG, la production d'estradiol, l'expression du récepteur à la LH et l'échappement à l'atrésie folliculaire. Les facteurs EGF-like (EREG et AREG), et les androgènes stimulent la prolifération des CG induite par la FSH. La FSH induit l'activité aromatasase des CG faisant passer le follicule d'un statut androgénique à un statut oestrogénique. Par conséquent, les taux d'estradiol augmentent. En fin de phase folliculaire, l'estradiol exerce un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse, générant ainsi le pic de LH à l'origine de l'ovulation.

L'expression des récepteurs à la LH à la surface des cellules de la granulosa va permettre une reprise de la méiose. Yang et al. (22) ont montré que leur niveau d'expression dans les cellules du cumulus était en rapport avec la qualité de l'ovocyte.

En se liant à son récepteur, la LH stimule la voie AMPc/PKA. L'AMPc active la PKA qui déclenche une cascade de phosphorylations provoquant la mucification du cumulus et la rupture des liens entre corona radiata et ovocyte. Le MPF est alors activé et la méiose reprend. Les chromosomes se condensent et l'activité transcriptionnelle diminue puis s'arrête complètement. Le fuseau de division méiotique se met en place et les chromosomes s'organisent sur la plaque équatoriale métaphasique. L'ovocyte accomplit alors la première division méiotique et entame sans réplication la deuxième division pour se bloquer en métaphase II (MII). Un lot haploïde de chromosomes est retenu dans l'ovocyte qui conservera tout le cytoplasme de la cellule mère, tandis que l'autre est expulsé dans le premier globule polaire (16).



**Figure 5: rôle de la LH dans la maturation ovocytaire:** la LH stimule la voie AMPc/PKA. L'AMPc active la PKA qui déclenche une cascade de phosphorylations provoquant la mucification du cumulus et la rupture des liens entre corona radiata et ovocyte. Le MPF est alors activé et la méiose reprend. Les chromosomes se condensent et l'activité transcriptionnelle diminue puis s'arrête complètement. Le fuseau de division méiotique se met en place et les chromosomes s'organisent sur la plaque équatoriale métaphasique. L'ovocyte accomplit alors la première division méiotique et entame sans réplication la deuxième division pour se bloquer en métaphase II (MII).

L'ovocyte est en métaphase 2 mais ne terminera sa méiose qu'après fécondation et expulsion de son deuxième globule polaire (figure 6).



**Figure 6 : maturation nucléaire de l'ovocyte** (de 20 $\mu$ m dans le follicule primordial à 110 $\mu$ m dans le follicule pré-ovulatoire); A : ovocyte en prophase I (vésicule germinative), B : ovocyte en métaphase I, C : ovocyte en métaphase II, D: zygote (pronuclei apposés)

Ainsi, la reprise de méiose n'est pas due seulement à une levée d'inhibition mais aussi à l'intervention de molécules inductrices (tableau 1). Tous ces éléments montrent que l'ovocyte crée un environnement favorable à sa propre maturation. Réciproquement, les cellules du

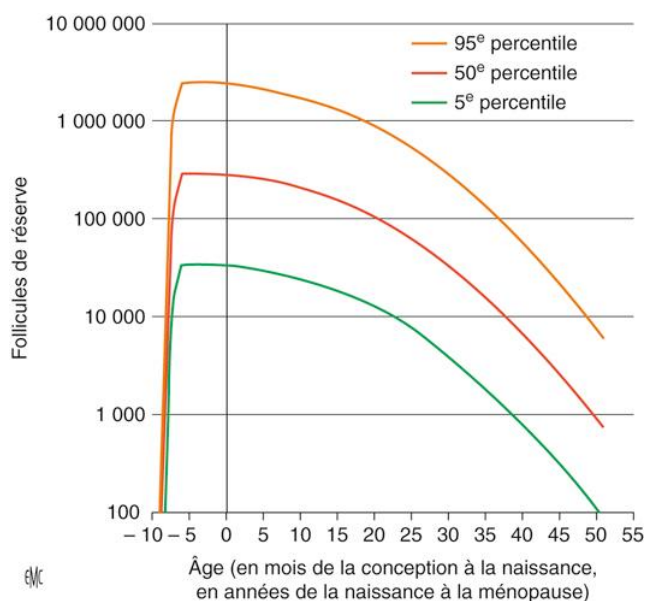
cumulus vont jouer un rôle pour que l'ovocyte arrive à bonne maturité au moment du pic ovulatoire.

**Tableau 1: dialogue cumulus-ovocyte: molécules ayant un rôle dans la maturation ovocytaire**

	MOLECULES INHIBITRICES	MOLECULES ACTIVATRICES
PROVENANT DE L'OVOCYTE	AMPC GPR3	phosphodiesterase MPF GDF9 facteurs EGF like (EREG, AREG)
PROVENANT DU FOLLICULE	cGMP OMI ligand de GPR3	FSH/LH

#### IV/ ATRESIE FOLLICULAIRE

D'environ 100 000 follicules vers la 15eme semaine de grossesse, la réserve ovarienne passe à 680 000 follicules à la 34eme semaine. A la naissance, on compte entre 350000 et 920000 follicules. Puis, les follicules disparaissent soit par apoptose soit par entrée en croissance. Par conséquent, la réserve s'épuise progressivement avec l'âge, selon une vitesse propre à chaque femme. La perte folliculaire s'accélère après 37 ans. Ainsi, la réserve comporte 100000 follicules à 20 ans, moins de 10000 à 40ans, et quelques centaines seulement vers 50 ans, âge de survenue de la ménopause quand moins de 1000 follicules (figure 7).



**Figure 7 (21): décroissance progressive des follicules de réserve dans les ovaires.** La réserve ovarienne formée dépend de variations individuelles quantitatives : la quantité de follicules formés entre la période embryonnaire et 18 à 22 semaines de développement conditionnerait l'âge de la ménopause. Les femmes qui seront ménopausées à un âge moyen de 49,6 ans auraient environ 295 000 follicules de réserve par ovaire à la naissance ; tandis que celles destinées à avoir une ménopause précoce n'en auraient que 35 000 par ovaire à la naissance. Pour les femmes qui présenteront une ménopause tardive, cette réserve s'élèverait à 2,5 millions de follicules

On comprend que la fonction ovarienne d'une femme dépend à la fois du capital folliculaire initialement formé, mais aussi de la cinétique de l'atrésie folliculaire.

Il a été montré que la constitution de la réserve ovarienne est génétiquement déterminée et dépend de nombreux gènes situés à la fois sur le chromosome X et sur les autosomes.

L'étude génétique de familles de patientes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et les études d'inactivation de gènes chez la souris ont permis de mettre en évidence le rôle fondamental de certains gènes comme, de façon non exhaustive, GDF9, BMP15, le gène de l'AMH et celui du récepteur à la FSH.

L'IOP peut être la conséquence :

- d'un défaut initial de formation de follicules primordiaux par anomalie d'un des gènes de la cascade génétique du déterminisme gonadique (23),
- d'un blocage de la maturation folliculaire (14),
- soit d'une atrésie folliculaire accélérée, comme par exemple dans les anomalies de nombre ou de structure du chromosome X. En effet, Le chromosome X comporte plusieurs régions indispensables au développement et au maintien d'une réserve ovarienne normale. Les patientes atteintes d'une monosomie X (syndrome de Turner) ou d'une délétion du bras court du chromosome X souffrent d'une IOP causée par une atrésie folliculaire accélérée (24).

Nous venons de voir que non seulement un véritable dialogue s'installe entre l'ovocyte et les cellules qui l'entourent, mais aussi qu'il existe des boucles de régulation entre les deux parties. En effet, l'ovocyte influence le devenir des cellules qui l'entourent qui, en retour, influencent son propre développement. Tous les facteurs que nous avons examinés, qu'ils soient exprimés par l'ovocyte ou les cellules du cumulus, pourraient avoir une implication au cours des cycles de FIV. Les connaître permet de mieux comprendre les échecs de FIV, notamment lorsque les ovocytes ponctionnés sont non fécondables du fait de leur immaturité.

## **IV/ L'IMMATURITE OVOCYTAIRE EN AMP**

### **Définition**

Durant un protocole d'AMP, la deuxième division méiotique intervient dans les 36 heures après l'injection de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG). L'HCG induit la lutéinisation des cellules de la granulosa grâce à son effet LH-like (25). Les ovocytes sont alors en métaphase 2.

Les protocoles de FIV ont pour but d'obtenir une quantité suffisamment importante d'ovocytes matures (14), afin d'augmenter le nombre d'embryons et ainsi les chances de grossesse (26).

Après la ponction folliculaire, il n'est pas rare de retrouver des ovocytes immatures(27). Il s'agit d'ovocytes pour lesquels la deuxième division méiotique n'a pas eu lieu et qui restent au stade de vésicule germinative ou au stade de métaphase I.

Entre 9% et 20% des ovocytes ponctionnés sont immatures (28)(29). Or une proportion d'ovocytes immatures >25% induit une diminution du taux de réussite de FIV puisque tous ces ovocytes ne sont pas fécondables (30).

Compte tenu de l'impact sur le taux d'échec de l'AMP, il a été décidé de réaliser une étude dans le centre d'AMP du CHU de Nancy afin de rechercher la présence de paramètres prédictifs d'immaturité ovocytaire lors de FIV-ICSI en analysant, comparant et recoupant les caractéristiques des patientes ayant > 25% d'ovocytes immatures à la ponction.



## **FACTEURS DE RISQUES D'IMMATURITE OVOCYTAIRE :**

### **Étude rétrospective cas-témoins sur 205 patientes à la maternité de Nancy (janvier 2014-décembre 2015)**

## **INTRODUCTION**

En France, l'infertilité représente un réel problème de santé puisque on estime qu'un couple sur 7 consulte pour des difficultés à concevoir un enfant. La fécondation in vitro avec et sans micro-manipulation est un des traitements de l'infertilité. Cette technique d'assistance à la procréation représente 63 % des tentatives de FIV réalisées (3). Les protocoles de FIV ont pour but d'obtenir une quantité suffisamment importante d'ovocytes matures (14), afin d'augmenter le nombre d'embryons et ainsi les chances de grossesse(26). Malgré une prise en charge en accord avec les recommandations de la littérature, les taux d'échec restent élevés. En France, le taux de grossesse par ponction est de 23,4% en ICSI (4). L'une des raisons principales de ce taux relativement faible est la ponction d'ovocytes non fécondables.

En effet, après la ponction, il n'est pas rare de retrouver des ovocytes immatures(27). Les ovocytes immatures sont les ovocytes pour lesquels la deuxième division méiotique n'a pas eu lieu et qui restent au stade de vésicule germinative ou au stade de métaphase 1. On retrouve dans la population de patientes prises en charge en FIV entre 9% et 20% des ovocytes ponctionnés immatures (28)(29). Or, il est décrit qu'une proportion d'ovocytes immatures >25% induit une diminution significative des chances de grossesse car ces ovocytes ne sont pas fécondables (30). Ainsi, il ne faut pas uniquement se baser que sur le nombre d'ovocytes recueillis mais aussi sur leur capacité à être fécondé, ce qui introduit la notion de qualité ovocytaire.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les paramètres prédictifs d'immaturation ovocytaire lors de FIV-ICSI en analysant, comparant et recoupant les caractéristiques des patientes ayant > 25% d'ovocytes immatures à la ponction afin d'optimiser la prise en charge ultérieure des couples concernés. Ces paramètres comportent différentes variables cliniques, biologiques et thérapeutiques.

L'objectif secondaire était d'évaluer si le risque de réponse ovarienne faible défini par les critères de Bologne était prédictif d'une immaturité ovocytaire >25%.

# MATERIELS ET METHODES

## **Type d'étude :**

Il s'agissait d'une étude rétrospective mono-centrique cas-témoins réalisée au CHU de Nancy du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2015. Les données des patientes et des cycles ont été recueillies via les dossiers informatiques du logiciel Médifirst (version 1.3, Société MEDIFIRST France).

## **Critères d'inclusion :**

- toutes les femmes ayant bénéficié d'une FIV-ICSI au service d'Assistance Médicale à la Procréation du CHU de Nancy entre le premier janvier 2014 et le 31 décembre 2015.
- caryotype normal
- stimulation par protocole antagoniste.

Deux groupes de patientes ont été constitués :

- un groupe « cas » constitué de 104 patientes qui présentaient une immaturité ovocytaire >25% et
- un groupe témoin constitué de 101 patientes chez lesquelles le nombre d'ovocytes immatures ponctionnés était  $\leq 25\%$ .

Un sous-groupe de patientes à risque de faible réponse ovarienne était aussi identifié et analysé. Ces dernières répondaient à au moins 2 des 3 critères de Bologne suivants :

1. Age  $\geq 40$  ans ou tout autre risque de mauvaise réponse.
2. Antécédent de réponse insuffisante:  $\leq 3$  follicules recueillis dans un protocole de stimulation classique ( $> 150$  UI par jour de FSH)
3. Réserve ovarienne diminuée: CFA < 5- 7 follicules et/ou AMH < 0,5- 1,1ng/mL

### **Protocole de stimulation :**

Toutes les patientes bénéficiaient d'une stimulation ovarienne par des doses initiales flexibles de FSH recombinantes (Urofollitropine, follitropine alpha) comprises entre 150 et 400UI/j à partir du premier jour du cycle.

La dose initiale était déterminée en fonction de la réserve ovarienne (CFA, bilan hormonal à J2 ou J3, AMH) et de l'IMC. La dose était secondairement réajustée en fonction de la croissance folliculaire, monitorée à l'échographie endo-vaginale.

A J6 du cycle ou dès qu'un follicule mesurait 14 mm de grand axe ou/ et le taux d'œstradiol atteignait la valeur de 200 pg/mL, l'antagoniste (ganirelix, Orgalutran® 0,25mg) était introduit.

Le déclenchement était décidé lorsqu'il y avait  $\geq 3$  follicules de 16-17mm et était réalisé par une ampoule d'HCG recombinante (choriogonadotrophine, Ovitrelle® 250mg).

La ponction ovocytaire avait lieu 36 heures plus tard sous anesthésie locale ou générale.

### **Paramètres étudiés :**

Les informations recueillies pour chaque groupe comprenaient :

- **Les caractéristiques du couple** : infertilité primaire ou secondaire du couple, le type de FIV (avec gamètes du conjoint ou sperme de donneur), l'étiologie de l'infertilité.

-**Les caractéristiques de la femme** : âge, IMC, tabagisme, la régularité des cycles, fonction ovarienne (FSH et 17-beta-oestradiol (E2) en début de cycle, AMH, CFA), le taux de prolactine.

-**Les caractéristiques de la stimulation** : la dose totale de FSH reçue, la durée de la prise d'antagonistes, le nombre de follicules  $\geq 16$ mm le jour du déclenchement, les dosages plasmatiques d'œstradiol et de progestérone.

-**Le résultat de la ponction d'ovocytes** : nombre d'ovocytes ponctionnés, nombre de vésicules germinatives et nombre d'ovocytes en métaphase 1.

### **Préparation des ovocytes et technique de fécondation in vitro :**

Les ovocytes recueillis sont isolés des cellules du cumulus par dissociation enzymatique (Hyaluronidase, JCD) et mécanique par aspiration refoulement avec un stripper. Ensuite, l'observation au microscope permettait d'évaluer le stade de maturité ovocytaire. Seuls les ovocytes en métaphase II étaient micro-injectés.

L'immaturation ovocytaire était définie par une proportion de vésicules germinatives et d'ovocytes en métaphase I > 25% de la cohorte d'ovocytes ponctionnés.

### **Analyse statistique :**

Une analyse descriptive avec comparaison des différents paramètres étudiés entre les deux groupes a été effectuée.

L'analyse descriptive a été réalisée par l'estimation des moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives et en pourcentage pour les variables qualitatives.

La détermination des facteurs associés à la présence de >25% d'ovocytes immatures a été obtenue par l'intermédiaire de régression logistique univariée puis multivariée.

La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par le test du  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient inférieurs à 5. Les différences étaient considérées significatives si  $p < 0,05$ . Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SAS version 9.4. (Carry, NC, USA).

# RESULTATS

## 1/ Caractéristiques de la population étudiée.

### - Clinique (tableau 2) :

Les 2 groupes étaient comparables pour l'âge ( $32 \text{ ans} \pm 5,3$  dans le groupe  $\leq 25\%$  et  $32,2 \text{ ans} \pm 4,9$  dans le groupe  $> 25\%$ ,  $p=0,74$ ).

Le statut tabagique était similaire entre les 2 groupes avec 70% de patientes non tabagiques ( $p=0,97$ ).

La proportion de patientes ayant un SOPK était similaire entre les groupes ( $p=0,63$ ).

En moyenne, l'IMC n'était pas significativement différent (IMC = 24,  $p=0,23$ ). Dans le groupe  $\leq 25\%$  d'ovocytes immatures, 27 patientes (27%) avaient un IMC  $> 30$  contre 41 (39,42%) dans le groupe ayant  $> 25\%$  ovocytes immatures ( $p=0,059$ ).

**Tableau 2: caractéristiques cliniques et de la tentative d'AMP en fonction du pourcentage d'ovocytes immatures**

	<= 25 %		> 25 %		p
	N=101 (49,3%)		N=104 (50,7%)		
	N	%/moy +/- ET	N	%/moy +/- ET	
<b>Age au moment de la stimulation (ans)</b>	101	32 +/- 5,3	104	32,2 +/- 4,9	0,74
<b>IMC</b>	100	24 +/- 2	104	24 +/- 7	0,23
<b>IMC&gt;30</b>	27	27	41	39,42	0,059
<b>tabagisme actif</b>	31	31	32	30,8	0,97
<b>Indication</b>					0,67
Femme	41	40,6	39	37,5	
Homme	53	52,5	60	57,7	
Inexpliquée	7	6,9	5	4,8	
<b>Durée du cycle</b>					0,26
Régulier	71	70,3	78	75	
Irrégulier	19	18,8	21	20,2	
Court	11	10,9	5	4,8	
<b>Ovulation</b>					0,63
Normale	68	68	76	73,1	
Dysovulation	22	22	21	20,2	
OPK	10	10	7	6,7	
<b>Type AMP</b>					0,69
intraconjugal	96	95	100	96,2	
don de sperme	5	5	4	3,8	

Les données sont présentées sous la forme d'effectif (pourcentage) ou moyenne +/- écart type

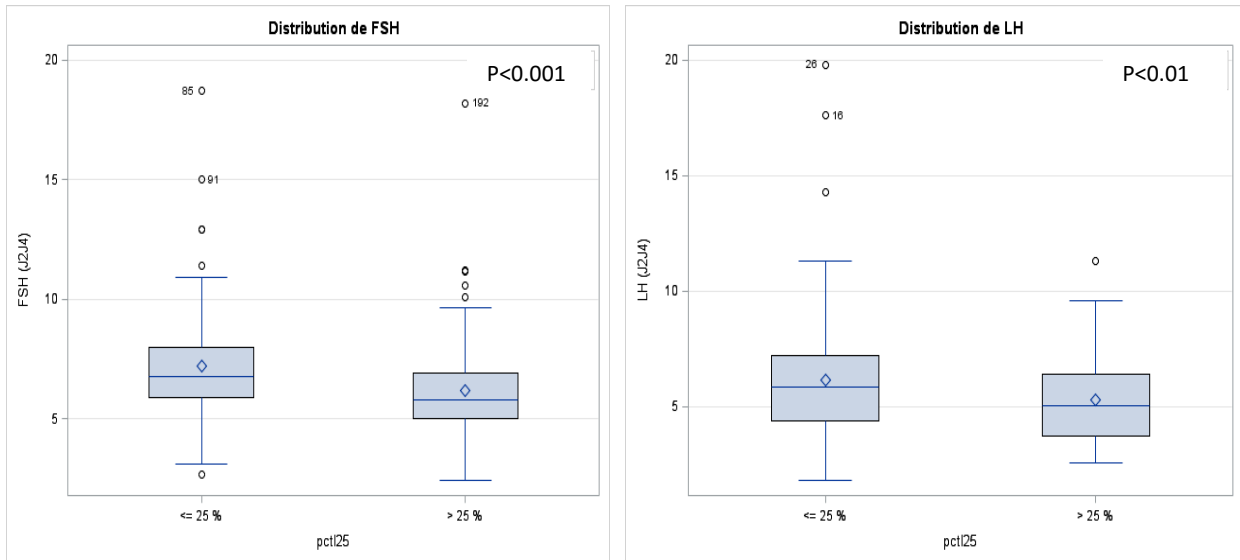
- **Réserve ovarienne** (tableau 3) :

Le taux d'oestradiol à J2-J3 était comparable avec respectivement 41,4pg/ml ± 17,5 dans le groupe ≤25 et 42pg/ml ± 20,6 dans le groupe >25 (p = 0,3). Les taux d'AMH n'étaient pas significativement différents : en moyenne de 3,3ng/ml ± 2,8 chez les patientes ayant un fort taux d'ovocytes immatures (>25%) et 3,6ng/ml ± 2,8 chez celles ayant peu d'ovocytes immatures (≤25%) (p=0,49).

Le compte des follicules antraux était semblable dans les 2 groupes (p=0,3).

Les patientes ayant un pourcentage d'ovocytes immatures >25% avaient un taux de gonadotrophines basal plus faible:

- Un taux de FSH à J2-J3 plus bas :  $6,2\text{UI/L} \pm 2,1$  versus  $7,2\text{UI/L} \pm 2,2$  ( $p=0,001$ ).
- Un taux de LH plus bas :  $5,3\text{UI/L} \pm 1,9$  versus  $6,1\text{UI/L} \pm 2,8$  ( $p=0,01$ ).



**Figure 8:** Distribution des valeurs de FSH et LH dans les groupes  $\leq 25\%$  et  $> 25\%$  d'immaturité ovocytaire. Les valeurs adoptent une distribution normale. Les moyennes +/- écarts-types sont significativement différentes.

**Tableau 3 : Caractéristiques de la réserve ovarienne et du bilan hormonal entre les 2 groupes**

	<= 25 % N=101 (49,3%)			> 25 % N=104 (50,7%)			P
	N	%/moy	+/- ET	N	%moy	+/- ET	
CFA	79	16,2	9,5	83	15,5	8,4	0,64
PRL (ng/mL)	97	15,9	6,6	96	16,7	9,7	0,53
Testosterone (ng/mL)	75	0,4	0,5	71	0,4	0,2	0,46
AMH (ng/mL)	97	3	2,5	95	3,4	2,8	0,5
TSH (mUi/L)	89	1,5	0,6	89	1,4	0,6	0,2
FSH (J2J3) (UI/L)	101	7,2	2,2	99	6,2	2,1	<b>0,001</b>
E2 (J2J3) (pg/mL)	101	41,4	17,5	98	42	20,6	0,81
LH (J2J3) (UI/L)	98	6,1	2,8	96	5,3	1,9	<b>0,01</b>
rapport FSH/LH <1	25	25,5		29	30,2		0,46

Les données sont présentées sous la forme d'effectif (pourcentage) ou moyenne +/- écart type

## 2/Caractéristiques de la stimulation (tableau 4) :

La quantité totale de gonadotrophines utilisée et la durée du traitement étaient semblables dans les 2 groupes (respectivement  $p=0,29$  et  $p=0,55$ ). En moyenne, les patientes avaient reçu 1929 unités  $\pm$  688,5 de gonadotrophines (1878 unités  $\pm$  656 dans le groupe  $\leq 25\%$  et 1979 unités  $\pm$  718 dans le groupe  $> 25\%$ ). La durée de la stimulation était respectivement de 11 jours  $\pm$  3 et de 11 jours  $\pm$  4.

Le nombre de prises d'antagonistes n'était pas significativement différent ( $p=0,25$ ) et était de 5,8 jours  $\pm$  2 dans le groupe  $\leq 25\%$  et 6,2 jours  $\pm$  3,2 dans le groupe  $> 25\%$ . Le jour du déclenchement, le taux d'œstradiol (1453pg/mL  $\pm$  778 versus 1359  $\pm$  692,1), de LH (1,7UI/L  $\pm$  1,8 versus 1,4UI/L  $\pm$  1,4) et de progestérone (0,7ng/mL  $\pm$  0,4 versus 0,6ng/mL  $\pm$  0,4) étaient similaires entre les groupes ( $p>0,05$ ). Il y avait 7,8  $\pm$  3,4 follicules de taille  $>16$ mm dans le groupe  $\leq 25\%$  et 7  $\pm$  3,1 dans le groupe  $>25\%$  d'ovocytes immatures ( $p=0,12$ ).



**Tableau 4 : Caractéristiques de la FIV entre les 2 groupes**

	≤25%			>25%			P
	n	% ou moyenne	+/- ET	n	% ou moyenne	+/-ET	
Dose totale de Gonadotrophines (UI)	101	1.878	656	104	1.979	718	0,29
Durée du traitement par Gonadotrophines (jours)	101	11	3	104	11	4	0,55
Nombre de prise d'antagonistes	101	5,8	2	104	6,2	3,2	0,25
Progestérone au déclenchement (ng/mL)	90	0,7	0,4	101	0,6	0,4	0,89
LH au déclenchement (UI/L)	99	1,7	1,8	102	1,4	1,4	0,16
E2 au déclenchement (pg/mL)	100	1.453,0	778,1	102	1.359,2	692,1	0,36
Nombre de follicules supérieur à 16mm	101	7,8	3,4	104	7	3,1	0,12
Pourcentage d'ovocytes immatures	101	3,5	6,6	104	40,8	15,5	<0,0001
Pourcentage VG	101	1,2	3,6	104	14,7	18,1	<0,0001
Pourcentage ovocytes en métaphase 1	101	2,3	5,4	104	26,1	19,2	<0,0001

Les données sont présentées sous la forme d'effectif (pourcentage) ou moyenne +/- écart type

### 3/ étude d'une sous population de patientes à risque de réponse ovarienne faible (tableau 5)

Treize patientes ont été incluses.

Conformément aux critères de Bologne, ces patientes:

- étaient plus âgées au moment de la stimulation que les autres patientes ( $p < 0,0001$ )
- des taux de CFA et AMH plus faibles (respectivement.  $p < 0,0001$  et  $p = 0,02$ )

Ces patientes à risque de réponse ovarienne faible avaient des cycles plus courts que les autres patientes ( $p = 0,0001$ ), un taux de FSH plus élevé ( $p < 0,0001$ ), une dose totale de gonadotrophines plus élevée ( $p = 0,001$ ), un taux d'oestradiol au déclenchement plus faible ( $p = 0,0014$ ) et un nombre de follicules supérieur à 16mm plus faible que les autres patientes ( $p < 0,0001$ ).

Elles avaient un nombre d'ovocytes ponctionnés plus faible que les autres patientes, respectivement  $2,2 \pm 1,2$  versus  $6,5 \pm 3,8$  ( $p < 0,0001$ ).

La cohorte ovocytaire recueillie ne présentait pas une proportion d'ovocytes immatures plus importante que les autres ( $p = 0,95$ ): en moyenne  $25,6 \% \pm 38,3$  d'ovocytes immatures contre

25,2% ± 24 dans la population générale. De plus, dans notre série, aucune vésicule germinative n'a été observée au sein de ce sous-groupe (p = 0,04).

**Tableau 5 : Caractéristiques de la FIV, de la maturité ovocytaire en fonction du risque de faible réponse ovarienne.**

	Absence de risque N=192 (93,7%)			Présence de risques N=13 (6,3%)			P
	N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	
Age ≥ 38 ans	23	12		9	69,2		< 0,001
cycle court	11	5,7		5	38,5		0,0001
CFA < 7	7	5,8		8	66,7		< 0,001
AMH (ng/mL)	77	3,4	2,7	7	1	0,7	0,02
FSH (J2J3) (UI/L)	187	6,5	1,9	13	9,4	4,4	< 0,0001
E2 (J2J3) (pg/mL)	186	41,1	18,2	13	51,2	27	0,06
Dose totale de Gonadotrophines (UI)	192	1.889,4	667,6	13	2.519,2	750,6	0,0013
Durée du traitement par Gonadotrophines (jours)	192	11,3	5,2	13	9,8	1,8	0,33
Nombre de prise d'antagonistes	192	6	2,7	13	5,5	2,2	0,54
Nombre d'ovocytes retenus	192	8,4	4,6	13	2,3	1	< 0,0001
Pourcentage d'ovocytes immatures	192	25,2	24	13	25,6	38,3	0,95
Progestérone au déclenchement (pg/mL)	179	0,7	0,4	12	0,6	0,4	0,43
LH au déclenchement (UI/mL)	188	1,5	1,6	13	2,1	2,2	0,21
E2 au déclenchement (UI/mL)	189	1.448,7	728,2	13	779,5	548,7	0,0014
Nombre de follicules supérieur à 16mm	192	7,7	3,2	13	3,6	1,3	< 0,0001
Pourcentage VG	192	8,6	15,1	13	0	0	0,04
Pourcentage de métaphase 1	192	13,9	17,2	13	21,8	32,2	0,13

# DISCUSSION

## **Maturité ovocytaire et âge des patientes**

L'âge n'a pas été retrouvé dans notre étude comme étant un facteur de risque d'immaturité ovocytaire. La littérature va dans ce sens : dans l'étude comparative sur 195 patientes, Lee et al (31) avaient émis l'hypothèse que l'âge maternel croissant était un facteur de risque d'immaturité du fait de l'altération de la réserve ovarienne mais leur étude n'avait pas confirmé cette hypothèse. Les patientes de moins de 35 ans n'avaient pas un taux moins important d'ovocytes immatures à la ponction. Chez les femmes jeunes, bonnes répondeuses, la ponction de petits follicules antraux pourrait expliquer l'obtention d'ovocytes à différents stades de maturation. Les ovocytes immatures retrouvés chez les patientes plus âgées > 40ans, seraient secondaires à la senescence ovarienne: les follicules seraient moins sensibles à la FSH entraînant une diminution importante du nombre d'ovocytes matures. De plus, ces femmes ayant un statut ovarien déficitaire présentent une élévation progressive de la FSH entraînant une croissance variable des follicules antraux. L'inhomogénéité folliculaire serait ainsi liée à une exposition prématurée à la FSH en fin de phase lutéale (32).

## **Immaturité ovocytaire et tabagisme actif**

Le nombre de patientes tabagiques était comparable entre les deux groupes. Or, dans la littérature, le tabagisme actif était retrouvé comme facteur de risque d'immaturité ce qui était expliqué par l'altération du dialogue cumulus-ovocyte induit par les substances pro-oxydantes du tabac.(27)

L'absence de différence dans notre étude pourrait s'expliquer par le faible nombre de patientes tabagiques en raison d'une politique très restrictive sur le tabac dans notre centre.

## **Immaturité ovocytaire et obésité**

Bien que la corrélation statistique n'ait pu être significativement établie ( $p = 0,059$ ), nous retrouvons dans notre étude une tendance à produire plus d'ovocytes immatures chez les patientes avec  $IMC > 30$ .

Chez les patientes obèses, il a été rapporté dans la littérature une modification de la composition du liquide folliculaire en phase pré-ovulatoire, avec élévation des triglycérides, des lactates et de la CRP contribuant à l'augmentation du stress oxydant et aussi une diminution de la SHB, permettant une élévation de la testostérone libre à l'origine d'une hyperandrogénie. L'aromatase trop importante des androgènes en œstrogènes entraîne alors une diminution du pic de LH, et donc une ovulation de moindre qualité. D'autre part, il a été constaté une altération de l'expression des gènes SR-B1 et CD36 dans les cellules de la granulosa. Ces gènes sont impliqués dans le transport du cholestérol et cette perturbation peut modifier la stéroïdogenèse et la lutéinisation des cellules à l'origine d'une dégradation de la qualité ovocytaire (34,35). Cano et al. (36) ont également constaté que le pourcentage d'ovocytes de bonne qualité était plus important dans les groupes où les IMC étaient normaux par rapport aux groupes d'IMC>25. L'insulino-résistance, fréquente chez les patientes obèses ou présentant un SOPK induit une hyperglycémie. Cette dernière est associée à une diminution de progression vers la métaphase II après induction de l'ovulation. Ce retard de reprise de la méiose induit par le glucose serait lié à une anomalie de communication entre l'ovocyte et les cellules de la corona radiata(37). Le pic de LH est aussi altéré chez les patientes obèses car elles présentent une hyperleptinémie responsable d'un hypogonadisme hypothalamique (38). Enfin, les patientes obèses présentent plus souvent un SOPK. Ces dernières sont à risque d'obtenir une forte proportion d'ovocytes immatures en développant une cohorte folliculaire inhomogène. En effet, Bachelot et al. ont décrit que plus il y avait de follicules, moins les follicules entraient en croissance harmonieusement(39).

### **Immaturité ovocytaire et réserve ovarienne**

Seul le bilan hormonal de base à J2-J3 présentait des éléments significativement différents entre les 2 groupes.

Les patientes ayant un taux d'ovocytes immatures augmenté avaient une FSH et une LH basale plus basses. Cette donnée n'a pas été retrouvée dans la littérature. Peut-être une particularité du récepteur au GnRH des cellules hypophysaires devrait-elle être recherchée ? Un test au LH-RH pourrait éventuellement mettre en évidence une réponse particulière au GnRH, ce qui pourrait avoir des conséquences dans le mode d'utilisation des agonistes/antagonistes du GnRH.

Parmi toutes les causes ovocytaires d'échec de fécondation in vitro, il est fréquent d'effectuer un amalgame entre anomalies quantitatives et qualitatives des ovocytes récupérés à la ponction folliculaire et donc entre insuffisance ovarienne et immaturité ovocytaire.

Dans notre série, le nombre d'ovocytes ponctionnés chez les mauvaises répondeuses était largement inférieur au nombre d'ovocytes ponctionnés chez les autres patientes (2 ovocytes versus 8) ce qui illustre bien l'anomalie quantitative. En revanche, la maturité des ovocytes ponctionnés était la même dans les deux groupes (environ 20.5% d'immatures). Les ovocytes étaient certes moins nombreux chez les moins bonnes répondeuses, mais de qualité identique.

Une mauvaise réponse ovarienne et donc moins d'ovocytes à la ponction induit un nombre faible d'ovocytes fécondables mais pas un taux plus élevé d'ovocytes immatures.

### **Immaturité et protocole de stimulation pour la FIV**

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un protocole antagoniste. Les modalités de traitement étaient semblables dans les 2 groupes.

Le protocole antagoniste débute en tout début de phase folliculaire du cycle. La stimulation ovarienne commence immédiatement. La désensibilisation de l'hypophyse par injection d'antagoniste du GnRh n'a lieu qu'à partir de J6. Par conséquent, l'élévation de la FSH endogène lors de la période lutéale du cycle précédent n'est pas inhibée et entraîne un recrutement folliculaire inhomogène.

Un pré traitement à partir d'oestro-progestatifs ou d'œstrogènes peut être proposé en amont de la stimulation afin d'obtenir une meilleure synchronisation de la croissance folliculaire. Toutefois, les données de la littérature n'ont pas permis de constater un meilleur rendement : en 2012, Durnerin et al(40) ont comparé le nombre d'ovocytes retrouvés et le nombre d'ovocytes en métaphase II chez 233 patientes ayant bénéficié d'un prétraitement versus 220 patientes sans ce traitement oestrogénique : les résultats étaient semblables. La prise d'un pré traitement permettant une meilleure homogénéisation de la cohorte folliculaire ne permettrait donc pas de diminuer la ponction d'ovocytes immatures.

Dans notre centre, 325 patientes ont bénéficié d'une stimulation par protocole antagoniste sur une durée de 2 ans; 32% présentait une immaturité ovocytaire > 25%. Dans ces dernières, dix pour cent d'entre elles ont obtenu une grossesse contre 35% chez les autres patientes. La ponction d'ovocytes immatures constitue donc un réel facteur de risque d'échec de l'Aide Médicale à la Procréation.

Ainsi, dans notre étude, aucune différence au niveau des critères cliniques et biologiques modifiables n'est ressortie entre les deux groupes. Il en est de même du protocole de stimulation, de la dose de FSH, des dosages hormonaux, de la durée de la stimulation et de la durée de prise des antagonistes. Par conséquent, en amont du déclenchement, aucun acte thérapeutique ne semble améliorer le rendement d'ovocytes matures.

## PERSPECTIVES

### **Le double déclenchement de l'ovulation**

Les modalités du déclenchement de l'ovulation ont été revues, notamment le choix du médicament à utiliser au moment du déclenchement de l'ovulation a été discuté. En effet, l'immaturité ovocytaire repose sur une anomalie de la reprise de la méiose ; le signal reçu par l'ovocyte est insuffisamment efficace. Comment le renforcer ? Des études comparant le déclenchement par HCG ou par agonistes du GnRH ont permis de constater qu'une induction de l'ovulation par agonistes menait à plus d'ovocytes en métaphase II (+15%) (41). Ces phénomènes peuvent être expliqués par le fait que les agonistes favorisent en plus d'une libération de LH endogène par l'hypophyse, la libération de FSH.

Toutefois, lorsque sont comparés les taux d'implantation embryonnaire en fonction du type de déclenchement (par agonistes versus HCG), il a été constaté un taux d'implantation bas et un nombre de fausses couches spontanées importants en cas de déclenchement par agoniste. Cette complication serait secondaire à l'altération des fonctions de la phase lutéale, notamment au niveau endométrial(42).

Récemment, le concept de **double déclenchement** (dual trigger) associant un bolus d'agoniste et un d'HCG a été analysé. Dans l'étude de Lin et al (43), étaient comparés deux

groupes de patientes : des patientes ayant bénéficié d'un déclenchement par 6500 unités d'HCG ( une ampoule d'Ovitrelle®) et celles ayant bénéficié d'un double déclenchement (1 ampoule d'Ovitrelle® + 0,2mg d'agonistes de la GnRh (Decapeptyl®)). Après double déclenchement, il était retrouvé un taux d'ovocytes en métaphase II significativement plus élevé ( $p < 0,01$ ). De plus, le taux d'implantation embryonnaire était également significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu le double déclenchement.

**Une étude prospective évaluant le bénéfice du double déclenchement est en cours dans notre centre (début des inclusions en janvier 2016);** sont incluses toutes les patientes ayant présenté une immaturité ovocytaire  $> 25\%$  lors d'une précédente FIV infructueuse avec stimulation par protocole antagoniste et déclenchement par Ovitrelle®. Les résultats préliminaires sur 10 patientes retrouvent après double déclenchement de l'ovulation, un nombre d'ovocytes en métaphase 2 supérieur ( $p=0,05$ ), et un taux de grossesse plus élevé (60%) ( $p < 0,01$ ). Ces tendances semblent équivalentes à plusieurs études de la littérature mais ne pourront être confirmées qu'après poursuite des inclusions et majoration de l'effectif. Plus de détails sur cette étude toujours en cours sont disponibles en annexe 1.

Ainsi, la reprise de la méiose serait dépendante du mode de déclenchement : l'injection concomitante de GnRH et d'HCG recombinante permettrait de prévenir les anomalies de l'ovulation et de prévenir l'insuffisance lutéale engendrée par le déclenchement au GnRH seul.

Récemment, Hass et al. (44) ont analysé l'expression des ARN messagers des cellules de la granulosa chez les patientes suivies en AMP déclenchées par HCG seul et par l'association HCG-agonistes. Le but de cette étude était d'explorer les ARNm de gènes liés au syndrome d'hyperstimulation de l'ovulation, de gènes codant pour les protéines des jonctions GAP, ainsi que des facteurs de croissances de la famille EGF. En effet, la littérature rapportait en cas de déclenchement par agonistes, une modification d'expression des gènes des VEGF et PEDF, de certains gènes des récepteurs à FSH et LH, ainsi que certains gènes en rapport direct avec les taux de FSH (épireguline, amphireguline et connexine 43). Dans cette étude, l'expression de l'amphireguline et de l'épireguline était retrouvée significativement augmentée dans la population bénéficiant d'un double déclenchement. Or, nous savons que ces facteurs EGF like induisent une maturation méiotique de l'ovocyte identique à l'exposition à la LH. Cette amplification des effets « LH-like » pourrait favoriser la maturité ovocytaire.

En outre, la quantité d'ARN messagers exprimant la connexine, constituant principal des jonctions GAP était plus faible chez les patientes bénéficiant d'un double déclenchement. On peut faire l'hypothèse que de ce fait, la diminution de l'expression de la connexine entraînerait une rupture du dialogue cumulus-ovocyte par disparition des Jonctions Gap permettant alors un arrêt de transmission des molécules inhibitrices de la méiose.

### **-La Maturation In Vitro**

Une nouvelle technique d'Assistance Médicale à la Procréation permettant d'obtenir, sans stimulation, des ovocytes matures est à l'étude: la Maturation In Vitro (MIV).

La MIV des ovocytes humains a obtenu quelques succès en termes de grossesses et naissances (45). En permettant d'utiliser des ovocytes immatures, la MIV pourrait présenter les avantages suivants:

- éviter une hyperstimulation ovarienne aux patientes infertiles présentant un SOPK et une hypersensibilité aux gonadotrophines (46);
- ouvrir la voie à la congélation de l'ovocyte immature évitant ainsi le problème du dommage du fuseau méiotique des ovocytes matures bloqués en métaphase 2, lors de la procédure de congélation ;
- améliorer l'organisation des programmes de don d'ovocytes en évitant les traitements de stimulation de l'ovulation pour les donneuses d'ovocytes.
- Enfin, elle constitue une option intéressante pour la préservation de la fertilité féminine avant traitement gonadotoxique. En effet, la possibilité de la pratiquer en urgence, quelle que soit la phase du cycle en fait une technique de choix pour les femmes atteintes de pathologie hormono-dépendante telle que le cancer du sein.

Cette technique semble promettre la possibilité d'utiliser une cohorte d'ovocytes immatures ponctionnés mais son rendement est très faible et elle reste encore expérimentale notamment par manque d'évaluation des éventuelles anomalies épigénétiques qui pourraient affecter les ovocytes maturés in vitro.



## CONCLUSION

Il n'a pas été retrouvé de facteurs prédictifs d'immaturité ovocytaire en dehors de taux basaux de LH et FSH plus faibles dans la population de patientes présentant une forte immaturité ovocytaire. Les patientes ayant un déficit quantitatif d'ovocytes à la ponction n'ont pas nécessairement un déficit qualitatif de maturation ovocytaire. Dans cette étude, l'impact de l'obésité sur la maturité ovocytaire n'a pas pu être formellement établi mais une tendance négative est observée devra être confirmée par d'autres travaux sur de plus larges effectifs.

Les résultats très préliminaires de l'étude prospective sur le double déclenchement de l'ovulation sont encourageants: ce double déclenchement semblerait permettre d'augmenter le nombre d'ovocytes matures ponctionnés et d'avoir de meilleurs résultats en FIV.

# FIGURES ET TABLEAUX

<b>Figure 1:</b> blocage de l'ovocyte en prophase 1 .....	23
<b>Figure 2:</b> communication bidirectionnelle entre les ovocytes et les cellules folliculaires...	23
<b>Figure 3:</b> rôle de la maturation ovocytaire dans le développement embryonnaire.....	24
<b>Figure 4:</b> croissance folliculaire.....	25
<b>Figure 5:</b> rôle de la LH dans la maturation ovocytaire.....	27
<b>Figure 6 :</b> maturation nucléaire de l'ovocyte.....	27
<b>Figure 7 :</b> décroissance progressive des follicules de réserve dans les ovaires.	28
<b>Figure8:</b> Distribution des valeurs de FSH et LH dans les groupes $\leq 25\%$ et $>25\%$ d'immatunité ovocytaire.....	37
<b>Tableau 1:</b> dialogue cumulus-ovocyte : molécules ayant un rôle dans la maturation ovocytaire.....	28
<b>Tableau 2 :</b> caractéristiques cliniques et de la tentative d'AMP en fonction du pourcentage d'ovocytes immatures.....	36
<b>Tableau 3:</b> Caractéristiques de la réserve ovarienne et du bilan hormonal entre les 2 groupes.....	38
<b>Tableau 4:</b> Caractéristiques de la FIV entre les 2 groupes.....	39
<b>Tableau 5:</b> Caractéristiques de la FIV, de la maturité ovocytaire en fonction du risque de faible réponse ovarienne.....	40

## REFERENCES

1. Inserm. Après un an d'essais, près d'un quart des couples infertiles [Internet]. [cité 10 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/apres-un-an-d-essais-pres-d-un-quart-des-couples-infertiles>
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 1991;6(6):811-6.
3. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cité 10 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>
4. Pouly J-L, Larue L. Résultats de l'Assistance médicale à la procréation en France: sommes-nous si mauvais? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. janv 2007;35(1):30-7.
5. Feuerstein P, Cadoret V, Dalbies-Tran R, Guérif F, Royère D. Le dialogue ovocyte-cumulus. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. sept 2006;34(9):793-800.
6. Nogueira D, Ron-El R, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Cortvrindt R, et al. Meiotic arrest in vitro by phosphodiesterase 3-inhibitor enhances maturation capacity of human oocytes and allows subsequent embryonic development. *Biol Reprod*. janv 2006;74(1):177-84.
7. Nogueira D, Cortvrindt R, Everaerd B, Smits J. Effects of long-term in vitro exposure to phosphodiesterase type-3 inhibitors on follicle and oocyte development. *Reprod Camb Engl*. août 2005;130(2):177-86.
8. Norris RP, Ratzan WJ, Freudzon M, Mehlmann LM, Krall J, Movsesian MA, et al. Cyclic GMP from the surrounding somatic cells regulates cyclic AMP and meiosis in the mouse oocyte. *Dev Camb Engl*. 1 juin 2009;136(11):1869-78.
9. Tsafiriri A, Pomerantz SH, Channing CP. Inhibition of oocyte maturation by porcine follicular fluid: partial characterization of the inhibitor. *Biol Reprod*. juin 1976;14(5):511-6.
10. The Gs-Linked Receptor GPR3 Maintains Meiotic Arrest in Mammalian Oocytes | Science [Internet]. [cité 24 avr 2016]. Disponible sur: <http://science.sciencemag.org/content/306/5703/1947>
11. Otsuka F, Moore RK, Iemura S, Ueno N, Shimasaki S. Follistatin inhibits the function of the oocyte-derived factor BMP-15. *Biochem Biophys Res Commun*. 21 déc 2001;289(5):961-6.
12. Hutt KJ, McLaughlin EA, Holland MK. Kit ligand and c-Kit have diverse roles during mammalian oogenesis and folliculogenesis. *Mol Hum Reprod*. févr 2006;12(2):61-9.

13. Kissel H, Timokhina I, Hardy MP, Rothschild G, Tajima Y, Soares V, et al. Point mutation in kit receptor tyrosine kinase reveals essential roles for kit signaling in spermatogenesis and oogenesis without affecting other kit responses. *EMBO J.* 15 mars 2000;19(6):1312-26.
14. Elvin JA, Yan C, Wang P, Nishimori K, Matzuk MM. Molecular Characterization of the Follicle Defects in the Growth Differentiation Factor 9-Deficient Ovary. *Mol Endocrinol.* 1 juin 1999;13(6):1018-34.
15. Kidder GM, Vanderhyden BC. Bidirectional communication between oocytes and follicle cells: ensuring oocyte developmental competence. *Can J Physiol Pharmacol.* avr 2010;88(4):399-413.
16. Gougeon A. Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation. *Ann Endocrinol.* mai 2010;71(3):132-43.
17. Wolf JP, Ji YZ, Bomsel M, Jouannet P. [Evolution of cytoplasmic and membrane parameters during human oocyte maturation]. *Contracept Fertil Sex* 1992. août 1996;24(7-8):539-42.
18. Durinzi KL, Saniga EM, Lanzendorf SE. The relationship between size and maturation in vitro in the unstimulated human oocyte. *Fertil Steril.* févr 1995;63(2):404-6.
19. Niakan KK, Han J, Pedersen RA, Simon C, Pera RAR. Human pre-implantation embryo development. *Dev Camb Engl.* mars 2012;139(5):829-41.
20. Regulation of Ovarian Follicular Development in Primates: Facts and Hypotheses: *Endocrine Reviews: Vol 17, No 2* [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/edrv-17-2-121>
21. Cecconi S, Ciccarelli C, Barberi M, Macchiarelli G, Canipari R. Granulosa cell-oocyte interactions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 juill 2004;115 Suppl 1:S19-22.
22. Yang S-H, Son W-Y, Yoon S-H, Ko Y, Lim J-H. Correlation between in vitro maturation and expression of LH receptor in cumulus cells of the oocytes collected from PCOS patients in HCG-primed IVM cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2005;20(8):2097-103.
23. Pandita TK. A multifaceted role for ATM in genome maintenance. *Expert Rev Mol Med.* juin 2003;5(16):1-21.
24. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. *N Engl J Med.* 16 sept 2004;351(12):1227-38.
25. Seibel MM, Smith DM, Levesque L, Borten M, Taymor ML. The temporal relationship between the luteinizing hormone surge and human oocyte maturation. *Am J Obstet Gynecol.* 1 mars 1982;142(5):568-72.
26. Ko DS, Lee S-H, Park D-W, Yang KM, Lim CK. Pregnancy and fertilization potential of immature oocytes retrieved in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Clin Exp Reprod Med.* sept 2015;42(3):118-25.

27. Mandelbaum J, Junca AM, Belaisch-Allart J, Salat-Baroux J, Plachot M, Antoine JM, et al. [Oocyte maturation and intracytoplasmic sperm injection]. *Contracept Fertil Sex* 1992. août 1996;24(7-8):534-8.
28. Cha K-Y. Maturation in vitro of immature human oocytes for clinical use. *Hum Reprod Update*. 1 mars 1998;4(2):103-20.
29. Levran D, Farhi J, Nahum H, Glezerman M, Weissman A. Maturation arrest of human oocytes as a cause of infertility: Case report. *Hum Reprod*. 1 juin 2002;17(6):1604-9.
30. Bar-Ami S, Zlotkin E, Brandes JM, Itskovitz-Eldor J. Failure of meiotic competence in human oocytes. *Biol Reprod*. mai 1994;50(5):1100-7.
31. Lee HJ, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Moon SY. Oocyte Maturity in Relation to Woman's Age in In Vitro Fertilization Cycles Stimulated by Single Regimen. *Yonsei Med J*. 1 janv 2012;53(1):181-5.
32. Moore AK, Amy M, Lynch K, Grow DR. Oocyte maturation arrest more common in younger patients undergoing IVF/ICSI. *Fertil Steril*. 1 sept 2007;88:S271.
33. Van Voorhis BJ, Syrop CH, Hammitt DG, Dunn MS, Snyder GD. Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*. nov 1992;58(5):981-5.
34. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2009;94(5):1533-40.
35. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2012;10:49.
36. Cano F, García-Velasco JA, Millet A, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Oocyte quality in polycystic ovaries revisited: identification of a particular subgroup of women. *J Assist Reprod Genet*. mai 1997;14(5):254-61.
37. Downs SM, Hudson ED. Energy substrates and the completion of spontaneous meiotic maturation. *Zygote Camb Engl*. nov 2000;8(4):339-51.
38. Mantzoros CS. Role of leptin in reproduction. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:174-83.
39. Bachelot A. Physiologie ovarienne. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesgn10-50291](http://www.em-premium.com/medecine/physiologie-ovarienne) [Internet]. 5 juin 2013 [cité 27 avr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/813829/resultatrecherche/2>
40. Cédric-Durnerin I, Guivarc'h-Levêque A, Hugues J-N, Groupe d'Etude en Médecine et Endocrinologie de la Reproduction. Pretreatment with estrogen does not affect IVF-ICSI cycle outcome compared with no pretreatment in GnRH antagonist protocol: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. juin 2012;97(6):1359-1364.e1.

41. Humaidan P, Engmann L, Benadiva C. Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches. *Fertil Steril.* 1 avr 2015;103(4):879-85.
42. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008046.
43. Lin M-H, Wu FS-Y, Lee RK-K, Li S-H, Lin S-Y, Hwu Y-M. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril.* nov 2013;100(5):1296-302.
44. Haas J, Ophir L, Barzilay E, Machtinger R, Yung Y, Orvieto R, et al. Standard human chorionic gonadotropin versus double trigger for final oocyte maturation results in different granulosa cells gene expressions: a pilot study. *Fertil Steril.* 21 juin 2016;
45. Lornage J. [In vitro maturation: the French experience]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2006;35(5 Pt 2):2S3-2S7.
46. Siristatidis CS, Vrachnis N, Creatsa M, Maheshwari A, Bhattacharya S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. In: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 25 août 2016]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006606.pub3/abstract>

## ANNEXE 1

### **Etude prospective comparant double déclenchement – simple déclenchement chez les patientes présentant une immaturité ovocytaire.**

Il s'agit d'une étude comparative du mode de déclenchement de l'ovulation : double déclenchement versus simple déclenchement.

Depuis janvier 2016, sont incluses toutes les patientes ayant présenté une immaturité ovocytaire > 25% lors d'une précédente FIV infructueuse avec stimulation par protocole antagoniste et déclenchement par Ovitrelle®. A ce jour, 10 patientes sur 105 ont été incluses.

Dans cette étude prospective, toutes les patientes bénéficient d'une stimulation ovarienne avec des doses de FSH identiques à leur précédente FIV. Les modalités de déclenchement sont similaires ( $\geq 3$  follicules matures de 16-17mm). Après transfert d'embryon à J2 ou J3 de la ponction d'ovocytes, la patiente bénéficie d'un traitement par progestérone (600mg/j) en intra vaginale. Douze jours après le transfert, est réalisé un dosage des bHCG.

Le tableau 5 résume les résultats préliminaires de cette étude sur 10 patientes qui retrouve un nombre d'ovocytes ponctionnés semblable ( $p=0,8$ ). Après double déclenchement de l'ovulation, le nombre d'ovocytes en métaphase 2 est supérieur ( $p=0,05$ ), de même que le taux de grossesse ( $p<0,01$ ).

Tableau 5 : Comparaison du déclenchement par HCG vs HCG-agonistes : résultats de la tentative d'ICSI.

	déclenchement par		P
	HCG n=10 $\mu \pm ET$	double déclenchement n=10 $\mu \pm ET$	
nombre d'ovocytes ponctionnés	6,5 $\pm$ 5,4	6,2 $\pm$ 3,1	0,8
nombre d'ovocytes en métaphase 2	3,5 $\pm$ 4,2	4,6 $\pm$ 2,6	0,03
nombre d'embryons obtenus	1,5 $\pm$ 0,8	2 $\pm$ 0,7	0,05
nombre de grossesse	0	6	<0,01

$\mu$  moyenne, ET écart –types

Ces résultats sont en accord avec la littérature. Ils doivent être confirmés sur un plus grand effectif de patientes et l'étude gagnerait en puissance à être poursuivie de façon multicentrique.

VU

NANCY, le **24 juin 2016**  
Le Président de Thèse

**Professeur Olivier MOREL**

NANCY, le **25 juillet 2016**  
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine  
Le Vice-Doyen,

**Professeur Karine ANGIOI**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE / 9164

NANCY, le **25 juillet 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**





---

**Résumé :**

Introduction : Les taux d'échec en FIV restent élevés, ceci pouvant s'expliquer par plusieurs éléments dont la ponction d'ovocytes non fécondables. En effet, après la ponction, il n'est pas rare de retrouver des ovocytes immatures. L'objectif de cette étude était de déterminer les paramètres prédictifs d'immaturité ovocytaire lors de FIV ICSI en examinant les caractéristiques des patientes ayant > 25% d'ovocytes immatures à la ponction.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique cas-témoins réalisée au CHU de Nancy du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2015. Les femmes ayant bénéficié d'au moins une FIV-ICSI par protocole antagoniste au service d'Assistance Médicale à la Procréation du CHU de Nancy entre janvier 2014 et décembre 2015 ont été incluses. Deux groupes de patientes ont été constitués : un groupe « cas » constitué de 104 patientes qui présentaient une immaturité ovocytaire >25% et un groupe témoin constitué de 105 patientes chez lesquelles le nombre d'ovocytes immatures ponctionnés était ≤ 25%.

Résultats : Les patientes ayant un pourcentage d'ovocytes immatures >25% avaient un taux de FSH à J2-J3 plus bas, 6,2UI/L +/-2,1 versus 7,2UI/L +/- 2,2 (p=0,001) et un taux de LH plus bas, 5,3UI/L +/- 1,9 versus 6,1UI/L +/-2,8 (p=0,01). Les taux d'AMH n'étaient pas significativement différents : en moyenne de 3,3ng/mL +/-2,8 chez les patientes ayant un fort taux d'ovocytes immatures (>25%) et 3,6ng/mL +/-2,8 chez celles ayant peu d'ovocytes immatures (≤25%) (p=0,49). Le compte des follicules antraux était comparable entre les 2 groupes (p=0,3). En moyenne, l'IMC n'était pas significativement différent (IMC= 24, p=0,23). Dans le groupe ≤25% d'ovocytes immatures, 27% avaient un IMC > 30 contre 39,42% dans le groupe ayant >25% ovocytes immatures (p=0,059). La dose totale de gonadotrophines utilisées et la durée du traitement étaient comparables entre les groupes (respectivement p=0,29 et p=0,55). Le jour du déclenchement, le taux d'œstradiol, de LH et de progestérone étaient similaires entre les groupes (p>0,05). Il y avait 7,8 +/- 3,4 follicules supérieurs à 16mm dans le groupes ≤ 25% et 7 +/-3,1 dans le groupe >25% d'ovocytes immatures (p=0,12).

Conclusion: Il n'a pas été retrouvé de facteurs prédictifs d'immaturité ovocytaire en dehors de taux basaux de LH et FSH plus faibles dans la population de patientes présentant une forte immaturité ovocytaire. Les patientes ayant un déficit quantitatif d'ovocytes à la ponction n'ont pas nécessairement un déficit qualitatif de maturation ovocytaire.

---

**Titre en anglais :** Risk factors of Oocyte immaturity in ovarian stimulation

---

Thèse de médecine spécialisée en gynécologie-obstétrique : Année 2016

---

**Mots clés :** immaturité ovocytaire, stimulation, protocole antagoniste, réserve ovarienne

---

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

---

Faculté de Médecine de Nancy 9, avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex

---