



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Immaturité ovocytaire : analyse de 3848 tentatives de FIV-ICSI au
Centre Hospitalier Universitaire de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2024 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Apolline LAMY**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Madame le Docteur Laura KELLER

Madame le Docteur Virginie SIMON

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AMH : Hormone Anti-Mullérienne
AMP : Aide Médicale à la Procréation
CCO : Complexe Cumulo-Ovocytaire
CFA : Compte des Follicules Antraux
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
FCS : Fausse Couche Spontanée
FIV : Fécondation In Vitro
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GEU : Grossesse Extra-Utérine
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
HCG : Human Chorionic Gonadotropin
hMG : human Menopausal Gonadotropin
ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection
IMC : Indice de Masse corporelle
LH : Luteinising Hormone
M1 : Métaphase 1
M2 : Métaphase 2
OI : Ovocytes Immatures
SHO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne
SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques
PN : Pronucléi
RO : Réserve Ovarienne
TEC : Transfert d'Embryon Congelé
TEF : Transfert d'Embryon Frais
UI : Unité Internationale
VG : Vésicule Germinative

Résumé

Contexte : Lors d'une tentative de FIV-ICSI, seuls les ovocytes matures sont injectés. Les ovocytes immatures représenteraient entre 15 et 20 % du nombre total d'ovocytes récupérés, comprendre les mécanismes sous-jacents de l'immaturité ovocytaire est donc essentiel pour optimiser les taux de réussite en FIV-ICSI. L'objectif de notre étude était de rechercher des facteurs pouvant potentiellement influencer l'immaturité ovocytaire et également étudier si cette immaturité ovocytaire pouvait influencer les résultats d'une tentative issus des ovocytes matures de la même cohorte.

Méthode : Étude rétrospective, monocentrique, incluant les couples ayant bénéficié d'une ou plusieurs tentatives de FIV-ICSI entre janvier 2013 et mars 2022 au CHU de Lille : 3848 tentatives ont été analysées.

Les données concernant la patiente, la stimulation, les ovocytes et les embryons obtenus ainsi que les résultats après le transfert d'embryon frais ont été recueillies.

Nous avons recherché une association significative entre différents facteurs liés à la patiente ainsi que la stimulation et le taux d'ovocytes immatures (OI) puis entre le taux d'OI et les résultats de la tentative. Enfin nous avons regardé si un taux élevé d'OI ≥ 20 % influençait les résultats après un transfert d'embryon frais.

Résultats : Nous avons retrouvé une association significative entre plusieurs facteurs liés à la stimulation et le taux d'OI : le taux d'OI augmentait avec la dose totale de gonadotrophines ($p < 0,0001$), l'utilisation d'un protocole antagoniste réduisait significativement le taux d'OI ($p = 0,0002$), ainsi qu'un déclenchement par agoniste de la GnRH plutôt que par hCG seule ($p = 0,0026$), enfin le taux d'OI était corrélé négativement au nombre de follicules ≥ 15 mm ($p = 0,0096$). Nous avons également retrouvé une association significative entre les résultats de la tentative et le taux d'OI. Un taux élevé ≥ 20 % d'OI diminuait significativement les chances d'obtenir une grossesse débutante ($p = 0,0005$)

Conclusion : La dose totale de gonadotrophines, le type de protocole et de déclenchement, ainsi que la taille folliculaire sont des facteurs semblant influencer l'immaturité ovocytaire. Enfin, un taux élevé d'ovocytes immatures semble impacter négativement les résultats d'une tentative.

Table des matières

INTRODUCTION :	7
MATERIEL ET METHODES	9
I/ Population	9
II/ Bilan d'infertilité	9
III/ Techniques de stimulation	10
IV/ Évaluation de la maturité ovocytaire	11
V / Données	12
VI / Analyse	13
RESULTATS	15
I/ Description des cycles	15
II/ Facteurs corrélés à l'obtention d'ovocytes immatures	17
III / Impact du taux d'ovocytes immatures sur les résultats de la ponction	18
IV / Impact du taux d'ovocytes immatures sur les résultats après transfert d'embryons frais	19
DISCUSSION	21
I/ Facteurs liés à la patiente	21
II/ Facteurs liés à la stimulation	22
III/ Impact du taux d'ovocytes immatures sur les résultats de la tentative	25
IV/ Forces et limites	25
CONCLUSION	26
BIBLIOGRAPHIE	27

INTRODUCTION :

Depuis son développement dans les années 1990, la fécondation in vitro avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI) est rapidement devenue une technique majeure d'assistance médicale à la procréation (AMP) pour traiter les infertilités masculines et les échecs inexplicables de fécondation en FIV classique (1). En effet, ces indications n'ont cessé d'augmenter au cours des dernières années (2).

Si le nombre d'ovocytes recueillis reste l'un des éléments déterminants pour la réussite d'une tentative, la qualité ovocytaire joue également un rôle primordial.

La qualité ovocytaire est intrinsèquement liée à la maturité nucléaire et cytoplasmique ovocytaires, indispensables au développement embryonnaire lors de la fécondation (3).

L'immaturation ovocytaire est l'une des principales causes d'échecs en FIV-ICSI, en effet, seuls les ovocytes considérés comme matures sont micro-injectés en ICSI (4).

L'ovogénèse est un processus complexe qui aboutit à la formation d'un ovocyte mature capable d'être fécondé par un spermatozoïde.

Les ovocytes vont subir au cours de leur développement la méiose qui comprend deux divisions cellulaires successives.

La première division réductionnelle, qui débute au cours de la vie fœtale, permet d'obtenir à partir d'un ovocyte primaire diploïde, deux ovocytes secondaires haploïdes (5).

L'ovocyte reste bloqué au stade de diplotène en prophase 1 jusqu'à la puberté. A ce stade, le noyau cellulaire est sous forme de Vésicule Germinative (image 1) avec un nucléole central (6).

Ce blocage est ensuite levé au cours de la puberté, après le pic ovulatoire de LH où l'ovocyte atteint alors le stade de Métaphase 1 (image 2).

La première division de méiose s'achève après l'expulsion du premier globule polaire.

La deuxième division cellulaire équationnelle débute alors et l'ovocyte se bloque au stade de Métaphase 2 (image 3) ; il est alors considéré comme mature et apte à être fécondé (5).

La méiose ne se terminera qu'après la fécondation des ovocytes bloqués en métaphase de 2^{ème} division de méiose.

Image 1 :

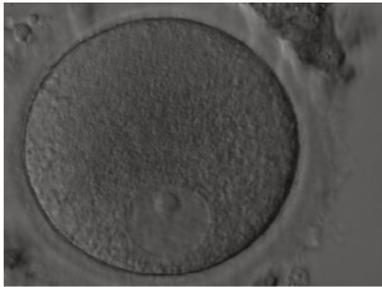
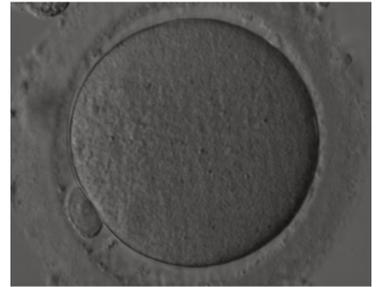


Image 2 :



Image 3 :



D'après Rienzi et al., The Oocyte, HumanReprod (3)

Les ovocytes recueillis lors de la ponction ovarienne sont à différents stades de maturation (7).

Selon certaines études, les ovocytes immatures représenteraient entre 15 à 20 % du nombre total d'ovocytes recueillis (8,9).

Comprendre les mécanismes sous-jacents de l'immaturité ovocytaire est donc essentiel pour optimiser les taux de réussite en FIV-ICSI.

Pour définir le stade de maturité de l'ovocyte, il faut avoir dénudé l'ovocyte, ce qui en pratique est réalisé en FIV-ICSI (10) ou en préservation de la fertilité uniquement.

L'objectif de cette étude est d'analyser la population des femmes ayant une proportion élevée d'ovocytes immatures en ICSI, en recherchant ainsi les facteurs associés à ce taux d'ovocytes immatures. Nous avons également étudié les conséquences de ce taux d'ovocytes immatures sur les résultats de la tentative obtenus à partir des ovocytes matures de la même cohorte.

MATERIEL ET METHODES

I/ Population

Nous avons réalisé une étude rétrospective et monocentrique, incluant les couples infertiles ayant bénéficié d'une ou plusieurs tentatives de FIV-ICSI dans le service de médecine de la reproduction du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille entre janvier 2013 et mars 2022.

Les données de 3848 tentatives chez 2058 patientes ont été analysées.

Les tentatives réalisées avec don d'ovocytes, sperme chirurgical et/ou congelé et les cycles en protocole de stimulation semi-naturel ont été exclus de notre étude.

Avant toute analyse, les patientes avaient consenti à l'utilisation de leurs données, et l'Institutional Review Board du CHRU de Lille a donné son accord sans restriction pour l'utilisation anonymisée des données cliniques, hormonales et échographiques de toutes les patientes (référence DEC20150715-0002).

Les informations ont été collectées à partir des logiciels médicaux J-FIV, Sillage et des dossiers médicaux des patientes.

II/ Bilan d'infertilité

Les patientes ont bénéficié d'un bilan étiologique d'infertilité complet, réalisé dans le service de gynécologie endocrinienne du CHU de Lille.

Ce bilan, réalisé entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle, comprenait une échographie pelvienne par voie endovaginale et un bilan hormonal.

Le bilan hormonal comprenait au minimum un dosage d'Estradiol (E2), de Follicle Stimulating Hormone (FSH), de Luteinizing Hormone (LH) et d'Hormone Antimüllérienne (AMH). FSH, LH et E2 ont été dosés par l'automate Architect de la société Abbott. Avant 2016, l'AMH sérique était mesurée par technique ELISA avec un kit de dosage immunologique de deuxième génération, à partir de 2016, elle était dosée par la méthode automatisée Access DXi Beckman Coulter.

L'échographie pelvienne (Voluson E8, General Electrics, France) permettait une analyse des ovaires avec un comptage des follicules antraux (CFA) et une étude de l'utérus.

Les patientes ont également bénéficié d'une hystérosalpingographie, permettant une analyse de la cavité utérine et de la perméabilité tubaire, réalisée dans le cabinet de radiologie de leur choix.

Pour chaque tentative, nous avons recueilli l'âge de la patiente au moment de la tentative, son IMC, l'existence ou non d'un tabagisme actif et le rang de la tentative.

Selon le bilan féminin, nous avons pu distinguer les patientes présentant :

- Une baisse de réserve ovarienne ($AMH \leq 8$ pmol/l) (11)
- Des ovaires polykystiques ($AMH \geq 30$ pmol/l et/ou CFA total ≥ 40) (12)
- Une endométriose
- Une atteinte tubaire
- Une atteinte multifactorielle

Un recueil spermatique a été réalisé dans le service de spermologie du CHU de Lille pour analyser les paramètres masculins : spermogramme, spermocytogramme, spermoculture et test de migration-survie.

Selon les résultats, des analyses complémentaires tels qu'un bilan hormonal ou une échographie scrotale pouvaient être demandées, ainsi qu'une consultation avec un andrologue.

Tous les patients ont bénéficié d'un caryotype standard avant la procédure.

III/ Techniques de stimulation

Les patientes bénéficiaient d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée par injections quotidiennes de gonadotrophines selon un protocole agoniste ou antagoniste en utilisant un analogue de la GnRH pour désensibiliser l'axe gonadotrope.

La dose de départ des gonadotrophines dépendait de l'âge de la patiente, de son IMC et de l'évaluation de la réserve ovarienne (AMH et CFA). La dose pouvait ensuite être modifiée au cours de la stimulation en fonction de la réponse lors des contrôles.

Un monitoring de la croissance folliculaire était réalisé par échographie pelvienne et dosage hormonal (oestradiol, LH et progestérone).

Lorsqu'au moins 3 follicules atteignaient une taille supérieure à 17 mm avec une croissance endométriale jugée satisfaisante, l'ovulation était déclenchée par une injection sous-cutanée de 250 µg d'hCG recombinante (Ovitrelle®) et/ou par une injection sous-cutanée d'agoniste de la GnRH (Décapeptyl®) en cas de risque important d'hyperstimulation ovarienne et de protocole antagoniste.

Une ponction ovocytaire avait ensuite lieu 36 heures plus tard au bloc opératoire ; celle-ci était réalisée sous sédation, par voie transvaginale échoguidée.

Le liquide folliculaire était placé dans une étuve à 37° et transporté au laboratoire de biologie de la reproduction.

Le matin de la ponction ovarienne, un recueil de spermatozoïdes à l'état frais était réalisé par le conjoint au laboratoire de biologie de la reproduction.

Un soutien de phase lutéale avec de la progestérone par voie vaginale et/ou injectable et/ou de la dydrogestérone orale était débuté dès le soir de la ponction et poursuivi jusqu'à environ 8 semaines d'aménorrhées en cas de grossesse.

IV/ Évaluation de la maturité ovocytaire

Le liquide folliculaire était analysé au microscope pour isoler les complexes cumulo-ovocytaires (ovocyte entouré d'un amas cellulaire périphérique)

Une étape de décoronisation enzymatique (hyaluronidase) et mécanique (stripper) était ensuite réalisée pour dissocier l'ovocyte des cellules périphériques, la décoronisation est indispensable pour permettre la micro-injection des ovocytes et elle permet ainsi de distinguer les ovocytes immatures : vésicule germinative (VG) et ovocyte en métaphase 1 (M1), des ovocytes matures : ovocytes en métaphase 2 (M2)

Seuls les ovocytes matures étaient ensuite micro-injectés.

Les ovocytes injectés étaient mis en culture et le développement embryonnaire était régulièrement analysé par les biologistes au laboratoire.

La présence d'un zygote à J1 avec 2 pronucléi au sein du cytoplasme ovocytaire signifiait une fécondation normale.

Les embryons de bonne qualité étaient définis par la présence d'un top embryon avec 4 ou 5 blastomères au 2^{ème} jour de développement, 7 ou 8 blastomères au 3^{ème} jour de développement avec des blastomères typiques, réguliers, et un taux de fragmentation inférieur à 10 %. Pour les blastocystes au 5^{ème} jour de développement, il s'agissait des embryons B3, B4 ou B5 selon la classification de Gardner (13).

Les embryons étaient transférés au 3^{ème} ou 5^{ème} jour suivant la ponction ovocytaire. Seuls les embryons surnuméraires de bonne qualité étaient vitrifiés.

Un dosage d'hCG plasmatique était réalisé 14 jours après le transfert d'embryon en cas de transfert d'un embryon J2 ou J3 ou 12 jours après le transfert en cas de blastocyste.

La grossesse débutante est définie par un taux d'hCG > 100 UI/ml.

La grossesse évolutive est une grossesse intra-utérine évoluant au-delà du premier trimestre de grossesse.

V / Données

Pour toutes les stimulations, nous avons recueillis :

- le type de gonadotrophine utilisé : FSH pure ou hMG
- le type de protocole : agoniste ou antagoniste de la GnRH
- la dose totale de gonadotrophines utilisée
- la durée de stimulation en jours
- le mode de déclenchement : hCG (Ovitrelle®) ou agoniste de la GnRH (Décapeptyl®) ou double déclenchement
- le taux d'œstradiol la veille ou le jour du déclenchement
- le nombre de follicules supérieurs à 15 mm au moment du déclenchement
- le nombre total d'ovocytes.
- le nombre de vésicules germinatives (VG)
- le nombre d'ovocytes en métaphase 1 (M1)

- le nombre d'ovocytes en métaphase 2 (M2)
- le nombre d'ovocytes injectés
- le nombre d'ovocytes fécondés
- le taux de fécondation
- le nombre de zygotes 2PN
- le nombre total d'embryons
- le nombre d'embryons de bonne qualité
- le nombre d'embryons frais transférés
- le nombre d'embryons congelés
- la présence ou non d'une grossesse après transfert d'embryon frais (TEF), à savoir grossesse débutante, grossesse évolutive, hCG faible, fausse couche spontanée (FCS) ou grossesse extra -utérine (GEU)
- le taux d'implantation après TEF
- la présence ou non d'un accouchement et le nombre d'enfants nés vivants après TEF

Le taux d'ovocytes immatures correspond au ratio entre le nombre d'ovocytes immatures (VG+M1) et le nombre total d'ovocytes (VG + M1 + M2).

Le taux d'ovocytes injectés se définit comme le ratio entre le nombre d'ovocytes injectés et le nombre total d'ovocytes recueillis.

Le taux de fécondation représente le ratio entre le nombre de zygotes 2PN et le nombre d'ovocytes M2 injectés.

Le taux d'implantation correspond au ratio entre le nombre de sacs gestationnels et le nombre d'embryons transférés.

VI / Analyse

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non

Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La recherche des facteurs associés au taux d'ovocytes immatures a été réalisée à l'aide d'un modèle d'équation d'estimation généralisé (GEE) tenant compte de la corrélation entre les tentatives d'une même patiente (distribution binomiale négative, fonction de lien log), avec le nombre d'ovocytes immatures comme variable à expliquer et le nombre total d'ovocytes comme variable offset. Les risque-ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme taille d'effet.

L'impact d'un taux d'ovocytes immatures supérieur ou égal à 20% sur la survenue d'une grossesse clinique, sur l'obtention d'un BHCG faible, sur la survenue d'une grossesse évolutive et sur l'accouchement a été évalué à l'aide d'un modèle GEE tenant compte de la corrélation entre les tentatives d'une même patiente (distribution binomiale, fonction de lien logit). Les odds-ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme taille d'effet. Parmi les tentatives ayant menées à une grossesse clinique, l'impact d'un taux d'ovocytes immatures supérieur ou égal à 20% sur la survenue d'une fausse couche a été évalué à l'aide de la même méthode que celle décrite précédemment. Le pouvoir prédictif d'un taux d'ovocytes immatures supérieur ou égal à 20% sur la survenue d'une grossesse clinique a été évalué par l'AUC.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I/ Description des cycles

Nous avons analysé les données de 3848 cycles chez 2058 patientes, les caractéristiques des patientes et de la stimulation sont présentées dans le **tableau 1** et le **tableau 2**.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patientes

Age (années)	32 (29 ; 35,6)
IMC (kg/m ²)	24 (21 ; 28)
Tabagisme actif (%)	13,9 % (n = 268)
AMH (pmol/l)	22.8 (13,1 ; 37,2)
CFA (n)	23 (15 ; 35)
SOPK (%)	37 % (n = 746)
Baisse de RO (%)	11,6 % (n = 239)
Pathologie tubaire (%)	9,9 % (n = 203)
Endométriose (%)	11,9 % (n = 245)
Etiologies multiples (%)	8,9 % (n = 180)

Les résultats sont exprimés en médiane avec intervalle interquartile pour les données quantitatives et en pourcentage avec l'effectif pour les données qualitatives

Tableau 2 : Caractéristiques de la stimulation ovarienne

Dose totale de gonadotrophines (UI)	2475 (1650 ; 3750)
Taux d'oestradiol (pg/ml)	2148 (1468 ; 2966)
Nombre de follicules > 15 mm	8 (6 ; 11)
Durée de la stimulation (jours)	11 (10 ; 12)
Rang de la tentative (%)	
- 1	52,1 % (n = 2005)
- 2	27,2 % (n = 1045)
- 3	13,4 % (n = 515)
- 4	7 % (n = 268)
- 5	0,4 % (n = 14)
- 6	0 % (n = 1)

Type de gonadotrophines (%) :	
- FSH pure	65,6 % (n = 2211)
- hMG	34,4 % (n = 1161)
Type de protocole (%) :	
- protocole antagoniste	51,6 % (n = 1943)
- protocole agoniste	48,4 % (n = 1857)
Mode de déclenchement (%) :	
- hCG	95,2 % (n = 3545)
- agoniste de la GnRH	4,2 % (n = 155)
- double déclenchement	0,6 % (n = 22)

Les résultats sont exprimés en médiane avec intervalle interquartile pour les données quantitatives et en pourcentage avec l'effectif pour les données qualitatives

Les résultats obtenus après ponction ovarienne sont présentés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Résultats des tentatives

Nombre total d'ovocytes	9,5 ± 5,5
Nombre d'ovocytes :	
- Vésicule germinative	0,5 ± 1,1
- Métaphase I	0,8 ± 1,1
- Métaphase II	6,5 ± 4,3
Taux d'OI (%)	20 % ± 20
Nombre d'ovocytes injectés	6,4 ± 4,3
Nombre d'ovocytes fécondés	6,4 ± 4,3
Taux de fécondation (%)	60 % ± 30
Nombre de zygotes 2PN	3,9 ± 3,1
Nombre total d'embryons	3,9 ± 3
Nombre d'embryons de bonne qualité	1 ± 1,4
Nombre d'embryons frais transférés	1,2 ± 0,9
Nombre d'embryons congelés	1 ± 1,8

Les résultats sont exprimés en moyenne avec écart-type pour les données quantitatives

Les résultats obtenus après transfert d'embryon frais sont présentés dans le **tableau 4**.

Tableau 4 : Résultats après transferts d'embryons frais

Taux d'implantation	0,2 ± 0,4
HCG faible ¹ (%)	5,3 % (n = 204)
Grossesse débutante (%)	23,8 % (n = 916)
FCS en cas de grossesse débutante (%)	25 % (n = 256)
GEU (%)	2,8 % (n = 46)
Grossesse évolutive en cas de grossesse débutante (%)	75 % (n = 767)
Accouchement (%)	19,5 % (n = 749)
Nombre d'enfants nés vivants	0,2 ± 0,5

Les résultats sont exprimés en moyenne avec écart-type pour les données quantitatives et en pourcentage avec l'effectif pour les données qualitatives

¹Un HCG faible est défini par un HCG < 100 UI/ml

II/ Facteurs corrélés à l'obtention d'ovocytes immatures

Nous avons réalisé une analyse visant à rechercher une association entre les facteurs liés à la patiente et la stimulation et le taux d'ovocytes immatures (OI).

Les résultats sont présentés dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Association entre les différents facteurs et le taux d'ovocytes immatures

	RR (IC 95 %)	p-value
Rang de la tentative ¹	1,02 (0,98 ; 1,06)	0,2832
Age femme ²	1,00 (0,96 ; 1,05)	0,8749
IMC ³	1,00 (0,97 ; 1,04)	0,7786
Tabagisme actif	0,95 (0,83 ; 1,08)	0,4418
AMH ⁴	0,97 (0,93 ; 1,01)	0,1729
CFA ⁵	0,95 (0,91 ; 1,01)	0,0895
Baisse de réserve ovarienne	1,07 (0,94 ; 1,23)	0,2649
SOPK	0,94 (0,86 ; 1,03)	0,2030
Endométriose	0,95 (0,83 ; 1,10)	0,5309
Cause tubaire	0,98 (0,84 ; 1,15)	0,8496

Causes féminines multiples	0,89 (0,77 ; 1,04)	0,1607
Dose totale de gonadotrophines⁶	1,09 (1,04 ; 1,14)	< 0,0001
Durée de stimulation ⁷	0,96 (0,92 ; 1,00)	0,0510
Protocole antagoniste	0,86 (0,80 ; 0,93)	0,0002
Type de gonadotrophines	1,08 (0,99 ; 1,18)	0,0697
Déclenchement le jour ou le lendemain du monitoring	0,94 (0,87 ; 1,01)	0,1074
Type de déclenchement		0,0093
- hCG recombinante	Réf	
- Agoniste de la GnRH	0,76 (0,64 ; 0,91)	0,0026
- Double déclenchement	0,87 (0,59 ; 1,31)	0,5275
Follicules > 15 mm⁸	0,94 (0,90 ; 0,99)	0,0096
Taux d'oestradiol ⁹	0,98 (0,95 ; 1,03)	0,6113
Nombre d'ovocytes ponctionnés ¹⁰	1,01 (0,97 ; 1,05)	0,4501

¹ Estimé pour une augmentation d'un rang ; ² Estimé pour une augmentation de 4,5 ans ; ³ Estimé pour une augmentation de 6,3 ; ⁴ Estimé pour une augmentation de 21,9 pmol/l ; ⁵ Estimé pour une augmentation de 17 follicules ; ⁶ Estimé pour une augmentation de 1412 UI ; ⁷ Estimé pour une augmentation de 1,9 jours ; ⁸ Estimé pour une augmentation de 5,4 follicules ; ⁹ Estimé pour une augmentation de 1132 pg/ml ; ¹⁰ Estimé pour une augmentation de 5,5 ovocytes

Nous avons retrouvé une association significative entre la dose totale de gonadotrophines et le taux d'OI, en effet, celui-ci augmente avec l'augmentation de la dose totale de gonadotrophines utilisée ($p < 0,0001$).

L'utilisation d'un protocole antagoniste est également associée à une diminution du taux d'OI ($p = 0,0002$), ainsi que le déclenchement par agoniste de la GnRH plutôt que par hCG recombinante seule ($p = 0,0026$).

Lorsque le nombre de follicules supérieurs à 15 mm augmente, nous retrouvons un taux d'OI significativement plus bas ($p = 0,0096$).

III / Impact du taux d'ovocytes immatures sur les résultats de la ponction

Nous avons également réalisé une analyse visant à étudier si le taux d'ovocytes immatures impactait les résultats après la ponction ovarienne.

Les résultats sont présentés dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Association entre le taux d'OI et les résultats de la tentative

	RR (IC 95 %)	p-value
Nombre d'ovocytes fécondés¹	0,69 (0,66 ; 0,73)	< 0,0001
Nombre de zygote 2PN²	0,71 (0,68 ; 0,75)	< 0,0001
Taux de fécondation³	0,84 (0,80 ; 0,89)	< 0,0001
Nombre d'embryons obtenus⁴	0,72 (0,69 ; 0,76)	< 0,0001
Nombre d'embryons de bonne qualité⁵	0,80 (0,77 ; 0,84)	< 0,0001
Nombre d'embryons frais transférés⁶	0,88 (0,84 ; 0,92)	< 0,0001
Nombre d'embryons congelés⁷	0,79 (0,75 ; 0,83)	< 0,0001
Taux d'implantation ⁸	0,96 (0,91 ; 1,00)	0,0672
Nombre d'enfants nés vivants après TEF	0,84 (0,77 ; 0,93)	0,0008

¹ Estimé pour une augmentation de 4,3 ovocytes ; ² Estimé pour une augmentation de 3,1 zygotes 2PN ; ³ Estimé pour une augmentation de 30 % ; ⁴ Estimé pour une augmentation de 3 embryons ; ⁵ Estimé pour une augmentation de 1,4 embryons ; ⁶ Estimé pour une augmentation de 0,9 embryons ; ⁷ Estimé pour une augmentation de 1.8 embryons ; ⁸ Estimé pour une augmentation de à 0,4

Nous avons observé une association négative entre le taux d'OI et le taux de fécondation, ainsi qu'avec le nombre de zygotes et embryons obtenus.

En effet, nous avons obtenu significativement plus d'embryons à partir des ovocytes matures de la même cohorte (RR = 0,72) lorsque le taux d'OI diminuait ($p < 0,0001$).

IV / Impact du taux d'ovocytes immatures sur les résultats après transfert d'embryons frais

Nous avons étudié si un taux d'ovocytes immatures supérieur ou égal à 20 % lors d'une ponction ovarienne impactait les résultats après un transfert d'embryon frais.

Les résultats sont présentés dans le **tableau 7**.

Tableau 7 : Impact d'un taux d'ovocytes immatures ≥ 20 % sur les résultats après un transfert embryonnaire

	OR (IC)	p-value
Grossesse débutante	0,75 (0,64 – 0,89)	0,0005
hCG faible	0,82 (0,61 – 1,12)	0,2169
Grossesse évolutive	0,79 (0,67 – 0,94)	0,0077
FCS	0,90 (0,61 – 1,34)	0,6153
Accouchement	0,79 (0,67 – 0,95)	0,0090

Nous avons obtenu moins de grossesses débutantes lorsque le taux d'OI était supérieur ou égal à 20 % avec un odds-ratio de 0,75 (IC : 0,64 – 0,89) et un $p = 0,0005$.

De même, nous avons moins de grossesses évolutives ($p = 0,0077$) et d'accouchements ($p = 0,0090$).

En revanche, nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur l'obtention d'un hCG faible après un transfert d'embryon frais ($p = 0,2169$), ni sur le taux de fausses couches spontanées ($p = 0,6153$).

Enfin, nous avons essayé d'établir un seuil d'ovocytes immatures néfaste pour espérer obtenir une grossesse clinique en réalisant une courbe ROC, malheureusement cette analyse n'a pas été contributive, l'aire sous la courbe étant à 0,53.

DISCUSSION

I/ Facteurs liés à la patiente

Notre étude n'a pas mis en évidence de corrélation entre l'âge de la patiente et le taux d'ovocytes immatures (OI). L'âge de la patiente au moment de la tentative est pourtant un facteur péjoratif connu des techniques d'AMP (14), en raison du nombre plus faible d'ovocytes recueillis et de l'augmentation des ovocytes et embryons aneuploïdes (15). L'étude de Lee et al. (16) retrouvait un taux plus élevé d'OI chez les patientes de plus de 40 ans, cependant ce taux avait tendance à diminuer avec l'âge chez les patientes de moins de 40 ans. De même, l'étude de Moore et al. (17) observait un taux anormalement plus élevé d'OI chez les patientes de moins de 35 ans par rapport à celles de plus de 35 ans. Cela pourrait s'expliquer par une plus grande hétérogénéité de développement folliculaire et ovocytaire chez les patientes plus jeunes, considérées comme meilleures répondeuses.

Ainsi, bien qu'il y ait une baisse de la qualité ovocytaire avec l'âge, il ne semble pas y avoir de retentissement majeur sur la maturation ovocytaire.

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre l'IMC et le taux d'OI, ce qui est en accord avec d'autres études (18,19). Cependant, l'étude de Snider et al. (20) suggère que l'obésité induit un stress oxydatif dans l'ovocyte, ayant un impact négatif sur la qualité cytoplasmique de l'ovocyte. Une prise en charge nutritionnelle adaptée pour les patientes en situation de surpoids ou d'obésité semble donc nécessaire pour optimiser la qualité ovocytaire, indépendamment de la maturité.

Bien que le lien entre la quantité et la qualité ovocytaire soit souvent fait, notamment en raison de la diminution concomitante des deux paramètres avec l'âge, des études récentes semblent en revanche montrer qu'une réserve ovarienne basse chez des patientes jeunes n'est pas systématiquement associée à une baisse de la qualité ovocytaire (21,22).

De même, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le taux d'AMH et le taux d'OI. L'AMH est un marqueur quantitatif de la réserve ovarienne, surtout utile dans les techniques d'assistance médicale à la procréation pour définir les protocoles et les doses utilisées, mais il n'est pas un reflet de la fertilité

spontanée (23). Plusieurs études s'accordent à dire que l'AMH ne peut pas être utilisée comme un marqueur de la qualité ovocytaire (21,24,25)

Notre étude n'a pas mis en évidence de lien entre le SOPK et le taux d'OI, ce qui est en accord avec l'étude de Sahu et al. (26) qui cherchait à comparer des patientes avec un SOPK, avec des ovaires multifolliculaires en échographie et un groupe témoin. Ces résultats suggèrent que la présence d'un SOPK ne semble pas impacter la maturité nucléaire ovocytaire. Cette donnée avait également été constaté par Uk et al. (27).

L'endométriose est connue pour altérer de manière multifactorielle la fertilité (28), cependant, son effet sur la qualité ovocytaire reste controversé.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur le taux d'OI en cas d'endométriose, comme cela avait d'ailleurs été rapporté par Robin et al. (29). Ces résultats diffèrent partiellement de ceux de l'étude de Pacchiarotti et al. (30), qui retrouvait un taux significativement plus faible d'ovocytes MII chez les patientes avec endométriose sévère et AMH faible comparé au groupe contrôle, sans différence significative sur le taux d'ovocytes M1 et VG. Une récente méta-analyse (31) a démontré une réduction significative du nombre d'ovocytes totaux et d'ovocytes matures chez les patientes avec endométriomes ovariens comparé aux témoins, cependant, ils ne se sont pas intéressés au ratio ovocytes matures / ovocytes totaux.

Ces différentes observations suggèrent que, bien que l'endométriose puisse peut-être parfois réduire le nombre d'ovocytes matures ponctionnés, son impact sur la qualité ovocytaire et la maturité méiotique n'est pas clairement établi et nécessite davantage de recherches.

II/ Facteurs liés à la stimulation

Nous avons observé que le taux d'OI était corrélé négativement au nombre de follicules supérieurs à 15 mm, ce qui est en accord avec de nombreuses études qui ont démontré que les ovocytes issus de plus gros follicules étaient plus souvent matures (32,33). L'étude de Shapiro et al. (34) qui cherchait à identifier l'impact des tailles folliculaires, en classant les follicules selon 8 groupes de tailles, a retrouvé que

les follicules inférieurs à 12,5 mm étaient associés à des taux significativement plus réduits d'ovocytes M2. En revanche, la capacité des ovocytes M2 à être fécondés ne différait pas significativement selon la taille du follicule duquel il provenait.

Nous avons retrouvé que l'utilisation de fortes doses de gonadotrophines était associée à un taux d'OI plus important. Cette observation est en accord avec les résultats de Shavit et al. (35), qui ont retrouvé plus d'ovocytes matures dans le groupe recevant des doses plus faibles de gonadotrophines. Tian et al. (36) ont comparé un protocole avec stimulation légère à un protocole avec stimulation standard, bien que le nombre d'ovocytes récupérés soit significativement plus faible en cas de stimulation légère, les taux d'ovocytes fécondés, d'implantation et de grossesse clinique étaient significativement plus importants. De même, la méta-analyse de Baker et al. (37), sans étudier la maturité ovocytaire, a montré que le taux de naissance vivante diminuait avec l'augmentation des doses de gonadotrophines. Ces observations pourraient s'expliquer par les effets délétères de l'environnement hormonal supra-physiologique sur l'endomètre et l'implantation (38), ainsi que par une potentielle altération de la qualité embryonnaire (39).

Cependant, des doses élevées de gonadotrophines restent souvent nécessaires pour augmenter le nombre d'ovocytes recueillis et ainsi augmenter les chances de grossesses, en particulier chez les patientes avec une réserve ovarienne basse.

Notre étude a mis en évidence que l'utilisation d'un protocole antagoniste était associée à une réduction significative du taux d'OI. Ce résultat est en accord avec l'étude de Zhu et al. (40).

Le protocole antagoniste présente plusieurs avantages : une durée de stimulation réduite (41), une moindre consommation de gonadotrophines et une réduction du risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), en particulier chez les patientes avec un SOPK (42), sans différence significative sur le taux de grossesse clinique (43).

Il est important de noter que les protocoles agonistes sont souvent utilisés chez les patientes considérées comme mauvaises répondeuses, en effet il permettrait un recrutement plus homogène de la cohorte folliculaire. De plus, le protocole court agoniste permet de bénéficier de l'effet flare up pour optimiser la croissance et le recrutement folliculaire.

L'utilisation préférentielle de ce protocole dans cette population pourrait donc induire un potentiel biais dans notre étude.

Cependant, étant donné que nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'âge, l'état de la réserve ovarienne et le taux d'OI, cette donnée est à nuancer.

Nous pouvons donc conclure que le protocole agoniste peut être utilisé pour obtenir une cohorte plus homogène et un meilleur recrutement chez les patientes à risque de mauvaise réponse mais pas dans l'objectif d'améliorer la maturité ovocytaire.

Par ailleurs, notre étude n'a pas démontré d'impact du type de gonadotrophines utilisées sur le taux d'OI, ce qui est concordant avec un certain nombre d'autres études publiées (44,45) .

Nous avons retrouvé une association significative entre un déclenchement de l'ovulation par agoniste de la GnRH et une réduction du taux d'OI par rapport à un déclenchement par hCG recombinante seule.

Ce résultat concorde avec ceux de Humaidan et al. (46), qui ont observé un nombre significativement plus élevé d'ovocytes matures dans le groupe déclenché par agoniste de la GnRH.

L'augmentation du taux d'ovocytes matures avec le déclenchement par agoniste pourrait s'expliquer par une élévation de la FSH endogène, en plus de la poussée de LH, se rapprochant davantage des conditions physiologiques d'un cycle. L'une des actions de la FSH étant d'augmenter le nombre de récepteurs de LH dans les cellules de la granulosa. Certaines études ont également montré un effet positif d'une action simultanée de la FSH et la LH sur la maturation ovocytaire (47).

Cependant, ces résultats pourraient également s'expliquer par le fait que le déclenchement par agoniste de la GnRH est souvent réalisé en cas de risque de SHO, et donc chez des patientes considérées déjà comme meilleures répondeuses avec une probabilité plus importante d'obtenir davantage d'ovocytes matures.

Nous n'avons pas retrouvé d'impact du double déclenchement sur le taux d'ovocytes immatures, pourtant plusieurs études ont démontré l'inverse, notamment l'étude randomisée de Haas et al (48) qui retrouvait un nombre significativement plus important d'ovocytes matures en cas de double déclenchement.

Nos résultats pourraient s'expliquer par le faible effectif de double déclenchement dans notre population, qui était en effet moins fréquemment réalisé sur la période d'inclusion.

III/ Impact du taux d'ovocytes immatures sur les résultats de la tentative

Pour les résultats de la tentative, nous avons observé une association négative entre le taux d'OI et le nombre de zygotes et d'embryons obtenus.

De plus, un taux d'OI supérieur ou égal à 20 % était associé à une diminution des taux de grossesse débutante, de grossesse évolutive et de naissance vivante.

Ces observations suggèrent qu'un taux élevé d'OI pourrait avoir un impact négatif sur les résultats de la tentative issus d'ovocytes matures de la même cohorte.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Parrella et al. (49), qui ont étudié 7672 cycles d'ICSI, classés en 4 groupes selon la proportion d'ovocytes matures, ils ont retrouvé significativement moins d'embryons avec des taux de fécondation, d'implantation, de grossesse clinique et de naissance vivante plus faible lorsque le taux d'ovocytes matures diminuait. Selon eux, cet impact pourrait être attribué à une immaturité cytoplasmique, laissant suggérer une asynchronie entre la maturité nucléaire et cytoplasmique des ovocytes, et ainsi expliquer une diminution globale des résultats d'une tentative.

IV/ Forces et limites

Le caractère rétrospectif et monocentrique de nos travaux constitue les principales limites de notre étude, pouvant potentiellement induire certains biais propres à ce type d'étude. Néanmoins, la principale force de cette étude réside dans la taille considérable de notre population. En effet, 3848 cycles ont pu être analysés, ce qui confère à nos résultats une puissance statistique significative.

Par ailleurs, des outils statistiques adaptés ont pu être mis en œuvre pour limiter un certain nombre de biais comme notamment le modèle d'équation d'estimation généralisée (GEE) qui prend en compte la corrélation entre les différentes tentatives d'une même patiente (distribution binomiale négative, fonction de lien log).

CONCLUSION

La dose totale de gonadotrophines, le type de protocole de stimulation (agoniste versus antagoniste), les modalités de déclenchement et la taille des follicules ponctionnés sont des facteurs semblant influencer l'immaturation ovocytaire.

Ce paramètre est essentiel en FIV-CSI car le taux d'OI semble influencer les résultats d'une tentative de FIV-ICSI obtenus à partir des ovocytes matures de la même cohorte : en effet lorsque ce taux augmente, les chances d'obtenir une grossesse diminuent.

D'autres études prospectives, multicentriques et contrôlées permettront à l'avenir de préciser de façon plus robuste quels paramètres féminins ou liés à la stimulation ovarienne sont susceptibles d'influencer la maturité des ovocytes en FIV-CSI

BIBLIOGRAPHIE

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *The Lancet*. 4 juill 1992;340(8810):17-8.
2. O'Neill CL, Chow S, Rosenwaks Z, Palermo GD. Development of ICSI. *Reproduction*. 1 juill 2018;156(1):F51-8.
3. Rienzi L, Balaban B, Ebner T, Mandelbaum J. The oocyte. *Hum Reprod*. 1 août 2012;27(suppl_1):i2-21.
4. Vanden Meerschaut F, Nikiforaki D, Heindryckx B, De Sutter P. Assisted oocyte activation following ICSI fertilization failure. *Reprod Biomed Online*. 1 mai 2014;28(5):560-71.
5. MacLennan M, Crichton JH, Playfoot CJ, Adams IR. Oocyte development, meiosis and aneuploidy. *Semin Cell Dev Biol*. 1 sept 2015;45:68-76.
6. Jiang Y, He Y, Pan X, Wang P, Yuan X, Ma B. Advances in Oocyte Maturation In Vivo and In Vitro in Mammals. *Int J Mol Sci*. 21 mai 2023;24(10):9059.
7. Dessolle L, de Larouzière V, Ravel C, Berthaut I, Antoine JM, Mandelbaum J. Congélation lente et vitrification des ovocytes humains matures et immatures. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 sept 2009;37(9):712-9.
8. Junca AM, Mandelbaum J, Belaisch-Allart J, Salat-Baroux J, Plachot M, Antoine JM, et al. [Oocyte maturity and quality: value of intracytoplasmic sperm injection. Fertility of microinjected oocytes after in vitro maturation]. *Contracept Fertil Sex* 1992. 1995;23(7-8):463-5.
9. De Vos A, Van de Velde H, Joris H, Van Steirteghem A. In-vitro matured metaphase-I oocytes have a lower fertilization rate but similar embryo quality as mature metaphase-II oocytes after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1 juill 1999;14(7):1859-63.
10. Clément P. Effets de la stimulation sur la qualité ovocytaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 sept 2007;35(9):890-7.
11. Desongnis S, Robin G, Dewailly D, Pigny P, Catteau-Jonard S. AMH assessment five or more years after an initially low AMH level. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 janv 2021;256:70-4.
12. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome - Fertility and Sterility [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)02201-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)02201-3/fulltext)
13. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting†. *Hum Reprod*. 1 juin 2011;26(6):1270-83.
14. Tan TY, Lau MSK, Loh SF, Tan HH. Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J*. juin 2014;55(6):305-9.
15. Huang W, Li X, Yang H, Huang H. The impact of maternal age on aneuploidy in oocytes: Reproductive consequences, molecular mechanisms, and future directions. *Ageing Res Rev*. 1 juin 2024;97:102292.
16. 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.
17. Moore AK, Army M, Lynch K, Grow DR. Oocyte maturation arrest more common in younger patients undergoing IVF/ICSI. *Fertil Steril*. 1 sept 2007;88:S271.
18. Donno V, García-Martínez S, Polyzos NP. Female BMI and Body Weight Is Not Associated with Oocyte Yield and Maturation in hCG, Agonist or Dual Trigger Cycles: A

- Large Observational Study including 5000 Cycles. *J Clin Med*. 1 mai 2023;12(9):3249.
19. Lenoble C, Guibert J, Lefebvre G, Dommergues M. Influence du poids sur les taux de succès en fécondation in vitro. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 sept 2008;36(9):940-4.
 20. Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. 1 sept 2019 [cité 23 juin 2024]; Disponible sur: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/158/3/REP-18-0583.xml>
 21. Morin SJ, Patounakis G, Juneau CR, Neal SA, Scott RT, Seli E. Diminished ovarian reserve and poor response to stimulation in patients <38 years old: a quantitative but not qualitative reduction in performance. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 août 2018;33(8):1489-98.
 22. Hu S, Xu B, Jin L. Perinatal outcome in young patients with diminished ovarian reserve undergoing assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 1 juill 2020;114(1):118-124.e1.
 23. Rolland AL, Dewailly D. Le dosage de l'AMH permet-il de prédire de façon fiable la fertilité féminine ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 oct 2015;43(10):670-5.
 24. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 10 oct 2017;318(14):1367-76.
 25. Dai X, Wang Y, Yang H, Gao T, Yu C, Cao F, et al. AMH has no role in predicting oocyte quality in women with advanced age undergoing IVF/ICSI cycles. *Sci Rep*. 12 nov 2020;10(1):19750.
 26. Sahu B, Ozturk O, Ranierrri M, Serhal P. Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 1 mars 2008;277(3):239-44.
 27. Uk A, Decanter C, Grysole C, Keller L, Béhal H, Silva M, et al. Polycystic ovary syndrome phenotype does not have impact on oocyte morphology. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 5 janv 2022;20(1):7.
 28. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):273-80.
 29. Robin C, Uk A, Decanter C, Behal H, Collinet P, Rubod C, et al. Impact of endometriosis on oocyte morphology in IVF-ICSI: retrospective study of a cohort of more than 6000 mature oocytes. *Reprod Biol Endocrinol*. 16 oct 2021;19(1):160.
 30. Pacchiarotti A, Iaconianni P, Caporali S, Vitillo M, Meledandri M, Monaco G, et al. Severe endometriosis: low value of AMH did not affect oocyte quality and pregnancy outcome in IVF patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. nov 2020;24(22):11488-95.
 31. Gayete-Lafuente S, Famada AV, Albayrak N, Gómez JJE, Vizcaíno MÁC, Moreno-Sepulveda J. Indirect markers of oocyte quality in patients with ovarian endometriosis undergoing IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 1 sept 2024 [cité 8 juill 2024];49(3). Disponible sur: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(24\)00264-5/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(24)00264-5/fulltext)
 32. Wirleitner B, Okhowat J, Vištejnová L, Králíčková M, Karlíková M, Vanderzwalmen P, et al. Relationship between follicular volume and oocyte competence, blastocyst development and live-birth rate: optimal follicle size for oocyte retrieval. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):118-25.
 33. McCulloh DH, Kutchukhidze N, Charkviani T, Zhorzholadze T, Barbakadze T, Munné S, et al. Follicle size indicates oocyte maturity and blastocyst formation but not blastocyst euploidy following controlled ovarian hyperstimulation of oocyte donors. *Hum Reprod*. 27 mars 2020;35(3):545-56.
 34. Shapiro BS, Rasouli MA, Verma K, Raman A, Garner FC, Aguirre M, et al. The effect of ovarian follicle size on oocyte and embryology outcomes. *Fertil Steril*. juin 2022;117(6):1170-6.

35. Shavit T, Shalom-Paz E, Samara N, Aslih N, Michaeli M, Ellenbogen A. Comparison between stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF with GnRH antagonist protocol. *Gynecol Endocrinol.* août 2016;32(8):629-33.
36. Tian LF, Tan J, Zou Y, Su Q, Li Y, Xu DF, et al. Mild starting dosage ovarian stimulation combined with a modified prolonged GnRH-a protocol improved IVF/ICSI outcomes in normal ovarian responders. *Arch Med Sci AMS.* sept 2019;15(5):1294-300.
37. Baker VL, Brown MB, Luke B, Smith GW, Ireland JJ. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of over 650,000 ART cycles. *Fertil Steril.* nov 2015;104(5):1145-52.e1-5.
38. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update.* 1 nov 2003;9(6):515-22.
39. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NGM, Verhoeff A, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 1 avr 2007;22(4):980-8.
40. Zhu J, Xing W, Li T, Lin H, Ou J. GnRH Antagonist Protocol Versus GnRH Agonist Long Protocol: A Retrospective Cohort Study on Clinical Outcomes and Maternal-Neonatal Safety. *Front Endocrinol [Internet].* 29 juin 2022 [cité 30 juin 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.875779/full>
41. Trenkić M, Popović J, Kopitović V, Bjelica A, Živadinović R, Pop-Trajković S. Flexible GnRH antagonist protocol vs. long GnRH agonist protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: comparison of clinical outcome and embryo quality. *Ginekol Pol.* 2016;87(4):265-70.
42. Kadoura S, Alhalabi M, Nattouf AH. Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 15 mars 2022;12:4456.
43. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 24 avr 2017;12(4):e0175985.
44. Ng EHY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 1 févr 2001;16(2):319-25.
45. Santi D, Casarini L, Alviggi C, Simoni M. Efficacy of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone, FSH + Luteinizing Hormone, Human Menopausal Gonadotropin or FSH + Human Chorionic Gonadotropin on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the “Personalized” Medicine Era: A Meta-analysis. *Front Endocrinol.* 1 juin 2017;8:114.
46. Humaidan P, Ejdrup Bredkjær H, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 1 mai 2005;20(5):1213-20.
47. Andersen CY. Effect of FSH and its different isoforms on maturation of oocytes from pre-ovulatory follicles. *Reprod Biomed Online.* janv 2002;5(3):232-9.
48. Haas J, Bassil R, Samara N, Zilberberg E, Mehta C, Orvieto R, et al. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. *Hum Reprod.* 1 juill 2020;35(7):1648-54.
49. Parrella A, Irani M, Keating D, Chow S, Rosenwaks Z, Palermo GD. High proportion of immature oocytes in a cohort reduces fertilization, embryo development, pregnancy and live birth rates following ICSI. *Reprod Biomed Online.* oct 2019;39(4):580-7.

AUTEUR : Nom : LAMY

Prénom : Apolline

Date de soutenance : 17 Septembre 2024

Titre de la thèse : Immaturité ovocytaire : analyse de 3848 tentatives de FIV ICSI au Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Gynécologie médicale

DES + FST/option : Gynécologie médicale – Médecine et Biologie de la Reproduction – Andrologie

Mots-clés : Immaturité ovocytaire ; FIV-ICSI ; gonadotrophines ; protocole ; grossesse

Résumé :

Introduction : Lors d'une tentative de FIV-ICSI, seuls les ovocytes matures sont injectés. Les ovocytes immatures représenteraient entre 15 et 20 % du nombre total d'ovocytes récupérés. Comprendre les mécanismes sous-jacents de l'immaturité ovocytaire est donc essentiel pour optimiser les taux de réussite en FIV-ICSI.

L'objectif de notre étude était de rechercher des facteurs pouvant potentiellement influencer l'immaturité ovocytaire et également étudier si cette immaturité ovocytaire pouvait influencer les résultats d'une tentative issus des ovocytes matures de la même cohorte.

Méthode : Étude rétrospective, monocentrique incluant les couples ayant bénéficié d'une ou plusieurs tentatives de FIV-ICSI entre janvier 2013 et mars 2022 au CHU de Lille : 3848 tentatives ont été analysées.

Les données concernant la patiente, la stimulation, les ovocytes et les embryons obtenus ainsi que les résultats après le transfert d'embryon frais ont été recueillies.

Nous avons recherché une association significative entre différents facteurs liés à la patiente ainsi que la stimulation et le taux d'ovocytes immatures (OI) puis entre le taux d'OI et les résultats de la tentative. Enfin nous avons regardé si un taux élevé d'OI $\geq 20\%$ influençait les résultats après transfert d'embryon frais.

Résultats : Nous avons retrouvé une association significative entre plusieurs facteurs liés à la stimulation et le taux d'OI : le taux d'OI augmentait avec la dose totale de gonadotrophines ($p < 0,0001$), l'utilisation d'un protocole antagoniste réduisait significativement le taux d'OI ($p = 0,0002$), ainsi qu'un déclenchement par agoniste de la GnRH plutôt que par hCG ($p = 0,0026$), enfin le taux d'OI était corrélé négativement au nombre de follicules ≥ 15 mm ($p = 0,0096$).

Nous avons également retrouvé une association significative entre les résultats de la tentative et le taux d'OI. Un taux élevé $\geq 20\%$ d'OI diminuait significativement les chances d'obtenir une grossesse débutante ($p = 0,0005$)

Conclusion : La dose de gonadotrophines, le type de protocole et de déclenchement, ainsi que la taille folliculaire sont des facteurs semblant influencer l'immaturité ovocytaire. Enfin, un taux élevé d'ovocytes immatures semble impacter négativement les résultats d'une tentative.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs : Madame le Docteur VIRGINIE SIMON

Madame le Docteur Laura KELLER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN