



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact des phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques  
sur la qualité ovocytaire et embryonnaire**

Présentée et soutenue publiquement le 05 Avril 2018 à 18h00  
au Pôle Formation  
**Par Audrey UK**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur LABALETTE Myriam**

**Asseseurs :**

**Madame le Professeur CATTEAU-JONARD Sophie**

**Madame le Docteur LEROY-MARTIN Brigitte**

**Directeurs de Thèse :**

**Madame le Docteur BARBOTIN Anne-Laure**

**Monsieur le Docteur ROBIN Geoffroy**

---

# **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	Anti Mullerian Hormone
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
ASRM	American Society for Reproduction Medicine
CFA	Comptage des Follicules Antraux
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CRH	Corticotrophin Releasing Hormone
E <sub>2</sub>	Œstradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FIV	Fécondation in vitro
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GC	Grossesse clinique
HA	Hyperandrogénie
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
HMG	Human Menopausal Gonadotropin
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection
IMC	Indice de Masse Corporelle
LH	Luteinizing Hormone
MII	Métaphase II
OA	Oligo-anovulation
OPK	Ovaires polykystiques
OR	Odd ratio
POV	Ponction ovocytaire
SHBG	Sex Hormone-Binding Globuline
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
TT	Testostérone totale

## **TABLE DES MATIERES**

<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Le syndrome des ovaires polykystiques .....</b>	<b>3</b>
a) Définition du SOPK et ses différents phénotypes.....	3
b) Physiopathologie.....	5
c) Traitement de l'infertilité des femmes SOPK.....	8
<b>2. SOPK et impact sur la qualité ovocytaire et embryonnaire.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Objectif .....</b>	<b>12</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Sélection des groupes .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Bilan d'exploration de l'infertilité .....</b>	<b>14</b>
<b>3. Analyses biologiques .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Protocoles de stimulation ovarienne.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Évaluation morphologique des ovocytes .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Évaluation morphologique des embryons.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Issues des tentatives .....</b>	<b>20</b>
<b>8. Analyses statistiques .....</b>	<b>21</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>23</b>
<b>1. Caractéristiques cliniques, hormonales et échographiques des patientes au diagnostic.....</b>	<b>23</b>
<b>2. Données clinico-biologiques des cycles d'ICSI.....</b>	<b>25</b>
<b>3. Comparaison de la qualité ovocytaire .....</b>	<b>26</b>
<b>4. Comparaison de la qualité embryonnaire et issues des cycles.....</b>	<b>28</b>
<b>5. Corrélation entre la qualité ovocytaire et la qualité embryonnaire au niveau de la morphologie.....</b>	<b>31</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>33</b>
<b>1. Forces de l'étude .....</b>	<b>33</b>
<b>2. La qualité ovocytaire des patientes SOPK est similaire aux patientes non SOPK.....</b>	<b>35</b>
<b>3. La qualité ovocytaire n'est pas différente entre les phénotypes de SOPK.....</b>	<b>38</b>
<b>4. La qualité embryonnaire est similaire entre les groupes .....</b>	<b>40</b>
<b>5. La qualité embryonnaire n'est pas corrélée aux anomalies morphologiques ovocytaires entre les groupes .....</b>	<b>42</b>
<b>6. Limites de l'étude .....</b>	<b>45</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>46</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>47</b>

## RÉSUMÉ

**Contexte** : Il est classiquement suspecté une mauvaise qualité ovocytaire et embryonnaire chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Certains phénotypes du SOPK – le phénotype A (ou phénotype complet combinant les 3 critères oligo-anovulation (OA), hyperandrogénie (HA) et ovaires polykystiques (OPK)) et le phénotype B (OA + HA) – sont considérés comme plus sévères avec des taux de grossesses cliniques plus faibles. Notre étude avait pour but de déterminer si certains phénotypes du SOPK étaient associés à des ovocytes ou des embryons de moindre qualité en ICSI (intracytoplasmic sperm injection).

**Méthode** : Etude rétrospective sur l'ensemble des patientes prises en charges de janvier 2009 à décembre 2015 dans notre centre d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Les critères de jugement principal étaient la qualité ovocytaire évaluée sur des critères morphologiques systématiquement relevées lors de la réalisation de l'ICSI (fragmentation du 1er globule polaire, zone pellucide anormale, espace péri-vitellin large, présence de matériel péri-vitellin, forme anormale de l'ovocyte, cytoplasme granuleux, vacuoles intra-cytoplasmiques) et la qualité embryonnaire. La qualité ovocytaire était évaluée via deux scores morphologiques prenant en compte les anomalies sus-citées : l'AOQI (average oocyte quality index) et le MOMS (métaphase II oocyte morphological scoring system), et la qualité embryonnaire via la classification du consensus d'Istanbul.

**Résultats** : L'analyse portait sur 110 patientes SOPK (dont 41 de phénotype A, 31 de phénotype C (HA + OPK), 37 de phénotype D (OPK + OA)), 65 patientes ayant un OPK asymptomatique, et 58 témoins. Le seul cas de phénotype B a été exclu de l'analyse en sous-groupes. Cela représentait 444 cycles avec 3312 ovocytes analysés. Après ajustement, nos résultats montrent que le nombre d'ovocytes recueillis et le nombre d'ovocytes en métaphase II sont significativement plus élevés chez les femmes SOPK et OPK asymptomatiques en comparaison avec le groupe témoin, mais pas entre les phénotypes A, C et D. Aucune différence n'a été retrouvée sur les scores morphologiques ovocytaires AOQI ou MOMS entre les trois groupes (SOPK, OPK asymptomatiques, témoins), ni entre les phénotypes de SOPK. Le pourcentage d'embryons de grade 1 n'était

pas significativement différent ni entre les groupes SOPK, OPK et témoins (respectivement 50,6% vs 43,7% vs 48,9% ( $p_{\text{ajusté}} = 0,67$ )), ni entre les phénotypes A, C et D (respectivement 49,8% vs 50,9% vs 51,7% ( $p_{\text{ajusté}} = 0,86$ )).

**Conclusion** : Le SOPK et ses différents phénotypes n'ont pas d'impact sur la morphologie ovocytaire ni sur la qualité embryonnaire en cycles d'ICSI. Les femmes SOPK prises en charge en AMP n'ont pas un moins bon pronostic que des femmes non-SOPK au niveau de la qualité ovocytaire et embryonnaire.

## **INTRODUCTION**

Dans les pays développés, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'endocrinopathie la plus fréquemment rencontrée, touchant 5 à 20 % des femmes en âge de procréer (1–3) selon les différentes régions du monde.

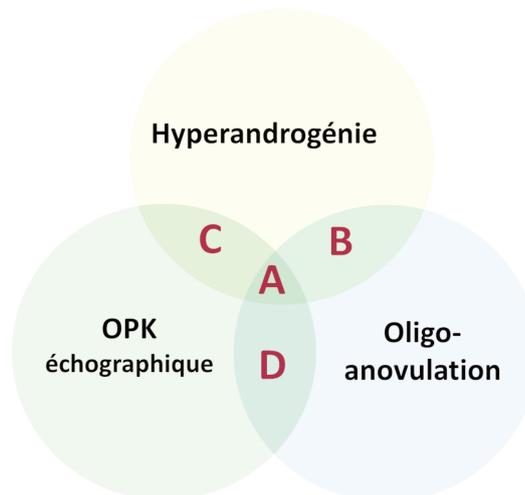
### **1. Le syndrome des ovaires polykystiques**

#### **a) Définition du SOPK et ses différents phénotypes**

Syndrome complexe, le SOPK représente la cause la plus fréquente d'hyperandrogénie et de dysovulation responsable d'infertilité (4). Cette pathologie reste néanmoins un diagnostic d'élimination (1,5).

La classification de Rotterdam est la plus largement utilisée pour poser le diagnostic (5). Celui-ci est retenu si au moins deux des trois critères suivants sont présents : l'oligo-anovulation (OA), l'hyperandrogénie clinique et/ou biologique (HA), l'aspect échographique d'ovaires polymicrokystiques (OPK). Cette définition ne s'applique qu'après avoir éliminé toutes les autres causes d'HA et d'anovulation/dysovulation que sont le bloc enzymatique en 21-hydroxylase, l'hypercorticisme (syndrome de Cushing), les tumeurs ovariennes ou surrénaliennes, l'hyperprolactinémie, l'anovulation hypothalamique fonctionnelle et les causes iatrogènes. La présentation clinique de ce syndrome est hétérogène, conduisant à des phénotypes différents (6).

On distingue quatre phénotypes de SOPK selon l'absence ou la présence des trois signes cardinaux (**Figure 1**).



**Figure 1** : Phénotypes de SOPK (adaptée de Azziz *et al.*, 2016 (6) et Dewailly *et al.*, 2011 (7)). Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) peut être séparé en quatre phénotypes distincts (A à D), selon la présence ou l'absence des trois signes cardinaux : une hyperandrogénie (HA) clinique ou biologique, une oligo-anovulation (OA) et l'aspect échographique des ovaires polykystiques. Le phénotype A est le seul phénotype où les trois critères sont présents.

Dans les études épidémiologiques réalisées sur des populations non sélectionnées, la prévalence du phénotype A + B est estimée entre 40 % et 45 %, environ 35 % pour le phénotype C et environ 20 % pour le phénotype D (2). A noter que les phénotypes A et B, aussi appelés forme classique du SOPK sont associés à des troubles plus importants du cycle menstruel, un risque plus élevé de syndrome métabolique avec un hyperinsulinisme, et un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé comparés aux femmes SOPK normo-ovulantes (phénotype C) ou non-hyperandrogénique (phénotype D). Les phénotypes A et B ont aussi des taux d'AMH (anti-mullerian hormone) plus élevés (2).

## **b) Physiopathologie**

Le SOPK est caractérisé par un vaste panel de présentations cliniques différentes, tant sur le plan de la reproduction que sur le plan métabolique, et ce tout au long de la vie des femmes atteintes de ce syndrome. Mais sa physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée (8).

Bien que le modèle d'hérédité du SOPK ne soit pas clairement défini, des auteurs ont mis en évidence l'existence de polymorphismes de gènes de susceptibilité au SOPK. Ces gènes codent pour des facteurs impliqués dans la synthèse, transport et régulation des androgènes, dans le métabolisme de l'insuline, et dans la folliculogénèse chez les patientes atteintes de SOPK (9,10). S'ajoutent à cette prédisposition génétique, les facteurs environnementaux et les habitus de ces femmes qui vont influencer le degré de sévérité des manifestations cliniques et biologiques (11).

L'HA, élément central de cette pathologie, est liée à l'augmentation de la synthèse et de la sécrétion basale d'androgènes par les ovaires, dues principalement à un fonctionnement excessif des cellules thécales folliculaires (1).

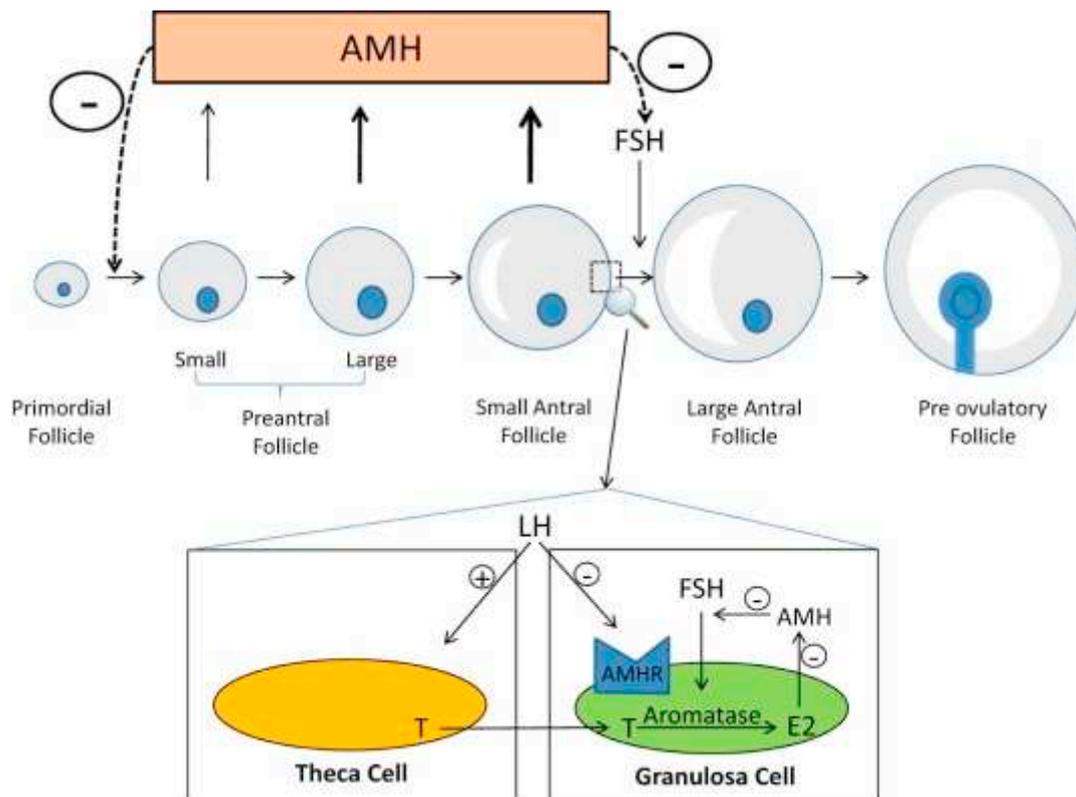
En effet, il a été démontré sur des modèles animaux (singes rhésus et moutons) que l'exposition fœtale à de fortes concentrations d'androgènes pendant la vie intra-utérine pouvait altérer la folliculogénèse et induire les manifestations cliniques du SOPK à l'adolescence (10,12,13). En conséquence, l'HA survenant au cours de la vie fœtale pourrait provoquer un phénomène de reprogrammation épigénétique des tissus fœtaux impliqués dans la reproduction, conduisant à l'apparition d'un phénotype de SOPK à l'âge adulte (8).

A la puberté, suite à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se produit une augmentation physiologique du niveau de l'insuline. Ainsi, cette hyperinsulinémie provoque une HA via la stimulation de la production des androgènes ovariens et l'inhibition de la synthèse hépatique de SHBG (sex hormone-binding globuline), menant à une élévation de la concentration des androgènes libres (11,14). L'insuline en excès va aussi augmenter la sécrétion d'androgènes d'origine surrénalienne et stimuler la stéroïdogénèse ovarienne médiée par la LH via une action sur les cellules thécales et celles de la granulosa (14). L'hyperinsulinisme est un élément aggravant la maladie et rentre parfois dans le cadre d'un syndrome métabolique souvent associé au SOPK.

Par ailleurs, la sécrétion pulsatile de GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) par l'hypothalamus est souvent perturbée chez les patientes ayant un SOPK du fait de la perte de contrôle de son inhibition par la progestérone. Ceci a pour conséquence une sécrétion hypertonique de la LH (6). Celle-ci est retrouvée de manière inconstante et peut être liée à un défaut de rétro-contrôle par la progestérone lié à l'HA (15) ou à une action de l'AMH sur les neurones à GnRH (16).

Deux anomalies majeures de la folliculogénèse sont identifiées chez les femmes SOPK : l'excès de follicules en croissance et le défaut de sélection du follicule dominant (1). Ce dernier est secondaire à l'inhibition de l'action de la FSH (Follicle-Stimulating Hormone) au niveau des cellules de la granulosa qui induit une inhibition du recrutement folliculaire cyclique et donc une anovulation/dysovulation.

Le SOPK est caractérisé d'une part par une augmentation du nombre de follicules pré-antraux et de petits follicules antraux, et d'autre part une augmentation de l'expression et de la sécrétion de l'AMH et une surexpression du récepteur de l'AMH II au niveau des cellules de la granulosa (17) (**Figure 2**).



**Figure 2 : Production et action de l'AMH selon le stade folliculaire (d'après Garg et Tal, 2016 (17)).** L'AMH est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et petits follicules antraux. L'AMH exerce un effet inhibiteur lors du recrutement initial FSH-indépendant des follicules primordiaux et lors de la maturation folliculaire et la sélection du follicule dominant FSH-dépendant en diminuant la sensibilité folliculaire à l'action de la FSH. L'encart représente les interactions entre l'action de l'AMH, la FSH, et la LH au niveau moléculaire. L'AMH inhibe l'expression de l'aromatase induit par la FSH au niveau des cellules de la granulosa, diminuant la conversion de la testostérone (T) en estradiol (E2), ce qui va inhiber l'AMH en retour. La LH agit directement sur les cellules de la granulosa en inhibant l'expression du récepteur de l'AMH II (AMHR) et sur les cellules thécales en stimulant la production de T.

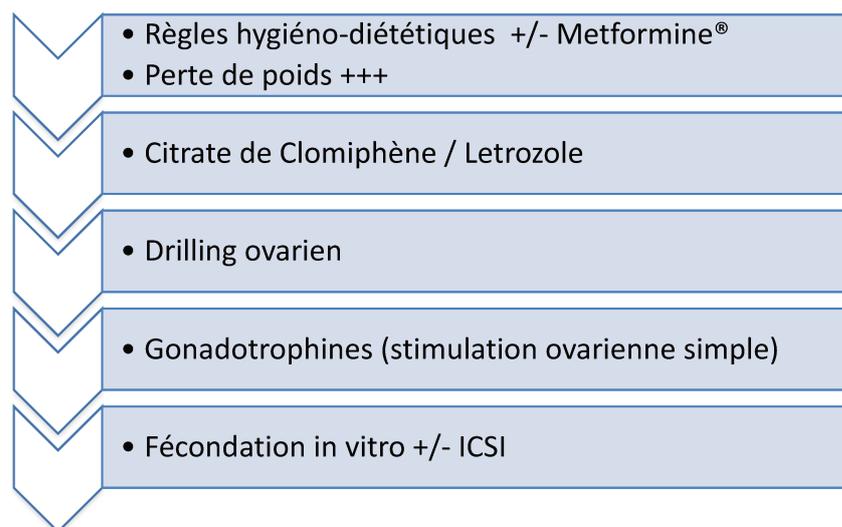
L'AMH dont la sécrétion est excessive en cas de SOPK pourrait être un des facteurs qui - par une action autocrine paracrine - pourrait exercer cet effet inhibiteur sur l'action de la FSH (18,19) et constitue donc un facteur inhibiteur de la croissance folliculaire, donnant souvent un aspect polykystique dans les ovaires de ces femmes atteintes de SOPK. Ainsi, le

taux d'AMH sérique est 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes SOPK que chez les femmes non SOPK (20,21). De plus, il a été démontré que le taux d'AMH était plus élevé chez les femmes SOPK ayant une dysovulation comparées aux femmes SOPK non dysovulantes (22). Ceci pourrait expliquer le rôle de l'AMH dans la pathogenèse de l'anovulation ou simplement son rôle dans le blocage trop important de la folliculogénèse (23,24).

### c) Traitement de l'infertilité des femmes SOPK

Les principaux facteurs responsables de l'infertilité chez les femmes ayant un SOPK sont les androgènes et l'hypersécrétion de la LH, conduisant à une oligo-anovulation avec des cycles irréguliers et donc une baisse de la fécondité (8).

La prise en charge de l'infertilité chez les femmes SOPK repose sur le consensus de Thessalonique (25). Celui-ci préconise la FIV en dernier recours après échec des autres stratégies d'induction d'ovulation simple (anti-estrogènes en 1<sup>ère</sup> ligne, puis gonadotrophines ou drilling ovarien laparoscopique en seconde ligne) (**Figure 3**).



**Figure 3 : Lignes thérapeutiques successives de l'infertilité liée au SOPK (basée sur ESHRE/ASRM, 2008 (25))**

---

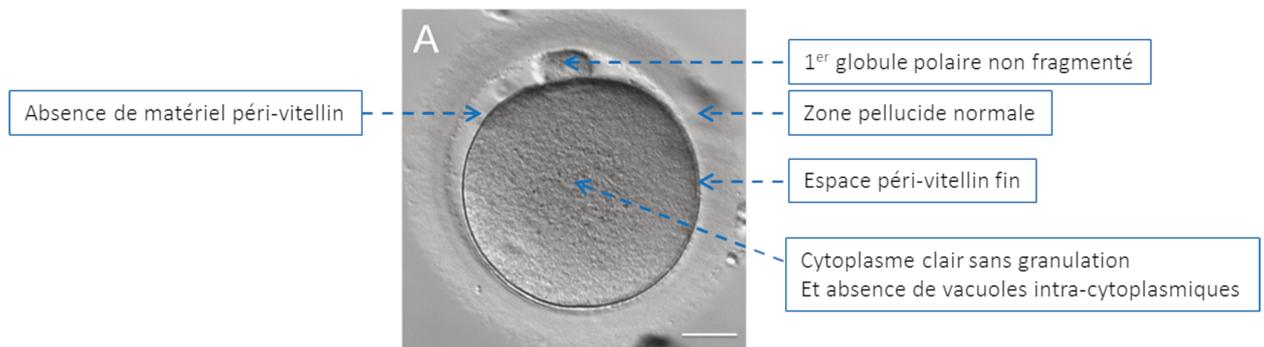
## 2. SOPK et impact sur la qualité ovocytaire et embryonnaire

Chez les femmes SOPK, il a été démontré qu'il existait un déséquilibre entre les radicaux libres oxygénés ou dérivés réactifs de l'oxygène et les facteurs anti-oxydant dans le liquide folliculaire (26), pouvant altérer la maturation ovocytaire et la qualité embryonnaire. Par ailleurs, la question d'un éventuel impact du SOPK sur la qualité ovocytaire reste controversée.

A ce jour, nous savons que les patientes SOPK recrutent un nombre plus important de follicules que les patientes témoins lors d'une stimulation ovarienne en vue d'une fécondation in vitro, et notamment plus d'ovocytes matures (27–29). Les taux de grossesses cliniques sont similaires aux patientes non SOPK prises en charges en FIV mais certains auteurs ont rapporté des taux de naissances vivantes plus bas chez les patientes SOPK (27,30), en raison d'un taux de fausses couches plus élevé chez les SOPK. C'est pourquoi il est classiquement suspecté une diminution de leur qualité ovocytaire et embryonnaire (27,30,31).

La notion de compétence au développement de l'ovocyte est liée à celle de la qualité ovocytaire (31), qui permet in fine les premières étapes du développement embryonnaire (32), jusqu'à l'obtention d'une grossesse. L'évaluation de la qualité ovocytaire est donc capitale et se fait en routine essentiellement par l'utilisation des critères morphologiques de l'ovocyte (33,34).

Un ovocyte humain mature (en métaphase II) dit « normal » présente classiquement une forme ovocytaire ronde, un cytoplasme clair avec une granulation légère et homogène ou sans granulation, une absence de vacuoles intra-cytoplasmiques, un espace péri-vitellin fin, une zone pellucide claire ni trop fine ni trop épaisse, et contenant un globule polaire non fragmenté (35) (**Figure 4**).



**Figure 4 : Un ovocyte normal sans anomalie morphologique (photo de Dal Canto *et al.*, 2017 (35))**

La qualité ovocytaire conditionne donc la qualité embryonnaire ultérieure.

Une étude rétrospective a évalué cette qualité ovocytaire chez les patientes ayant un SOPK et n'a pas objectivé de différence en comparant la qualité ovocytaire des patientes SOPK à celle des témoins de même âge (27).

Par ailleurs, les taux d'AMH diffèrent entre les patientes SOPK versus témoins versus OPK asymptomatique (sans OA ni HA) (36). Ces dernières pourraient constituer soit un variant normal, soit un phénotype très atténué de SOPK par une activité anormale des cellules de la granulosa également observée chez les patientes SOPK (7).

Pour prendre en compte ces patientes OPK asymptomatiques, deux études ont évalué la morphologie ovocytaire chez des patientes ayant un aspect échographique d'ovaires polykystique versus des patientes témoins normo-ovulantes en cycles d'ICSI (37,38). La

distinction des femmes OPK asymptomatiques vis-à-vis des témoins ne révélait pas de différences de qualité ovocytaire entre les groupes.

Toujours dans l'idée qu'il est classiquement suspecté une diminution des qualités ovocytaire et embryonnaire chez les patientes SOPK, mais face à ces études (27,37,38) qui ne mettent pas en évidence de différences significatives entre patientes SOPK et témoins, on peut se demander si à l'échelle des différents phénotypes de SOPK, il existe un ou plusieurs sous-groupes qui seraient plus délétères que d'autres.

En effet l'influence de la compétence ovocytaire sur le potentiel reproductif des femmes ayant un SOPK dépendrait du phénotype de SOPK et des comorbidités associées (31). D'un point de vue clinique, les patientes ayant un phénotype complet de SOPK (phénotype A) avec des comorbidités, comme une obésité et/ou une insulino-résistance, auraient un risque plus élevé de diminution de la qualité ovocytaire (31).

Actuellement, une seule étude a évalué le potentiel impact des différents phénotypes du SOPK sur les chances de succès en AMP (assistance médicale à la procréation), notamment sur la qualité ovocytaire et embryonnaire. Dans une cohorte rétrospective, Ramezanali *et al.* (2016) a retrouvé que les phénotypes A et B étaient associés à une diminution du taux de grossesses cliniques comparés au groupe témoin en cycles de FIV et d'ICSI (29). Ce résultat suggère que la combinaison de l'hyperandrogénie et de l'anovulation chronique aurait un impact négatif sur le taux de grossesses cliniques chez ces patientes.

A cause de la grande hétérogénéité des populations choisies dans les études, il est difficile d'interpréter les différentes études traitant du lien entre SOPK et qualité ovocytaire et embryonnaire, que ce soit en termes de définition du syndrome, des facteurs confondants potentiels, des protocoles de stimulation, des indications des traitements par FIV/ICSI (32).

### **3. Objectif**

Pour la première fois, notre étude avait pour but d'évaluer la qualité ovocytaire sur des critères morphologiques précis et la qualité embryonnaire chez des femmes ayant un SOPK selon leur phénotype, en cycles d'ICSI.

---

## **MATERIELS ET METHODES**

Notre étude est une analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique collectée dans le centre d'AMP du CHRU de Lille.

### **1. Sélection des groupes**

Les patientes ont été incluses via le logiciel JFIV® (version 1.7 ; RD Services, Langlade, France) en appliquant les critères suivants sur la période de janvier 2009 à décembre 2015 : (1) femmes de 18 ans à 38 ans ayant bénéficié d'un bilan d'infertilité, (2) sans antécédent de chirurgie pelvienne ou ovarienne, (3) sans pathologie endocrinienne ancienne ou actuelle autre qu'un SOPK, (4) n'ayant pas pris de médicament influençant le bilan hormonal, (5) dont la prise en charge a conduit à au moins un cycle de stimulation ovarienne avec ponction d'ovocytes en vue de la réalisation d'une ICSI, pour altérations spermatiques du conjoint.

Les critères d'exclusion suivants ont été appliqués : (1) femmes ayant une baisse de réserve ovarienne objectivée par un taux de FSH > 12 UI/L et/ou d'AMH < 8 pmol/L et/ou un CFA (comptage folliculaire antral) par ovaire < 3, (2) ayant une endométriose pelvienne de stade 3 ou 4, (3) ayant une anovulation et/ou hyperandrogénie non associées à un SOPK. Ont été éliminés les diagnostics différentiels du SOPK : hyperprolactinémie, anovulation hypothalamo-hypophysaire, déficit en 21-hydroxylase, tumeur androgéno-sécrétante ovarienne ou surrénalienne, syndrome de Cushing.

La population étudiée a été divisée en trois groupes selon les résultats du comptage folliculaire lors de l'échographie pelvienne :

- des patientes témoins sans HA ayant des cycles ovulatoires et absence d'OPK confirmée à l'échographie,
- des patientes OPK asymptomatiques ayant le critère échographique OPK sans HA ni OA,
- un groupe SOPK dont le diagnostic de SOPK avait été posé sur la base des critères de Rotterdam modifiés (5,7).

Ces dernières ont été classées en quatre sous-groupes selon leur phénotype de SOPK :

- Phénotype A (OPK + HA + OA),
- Phénotype B (HA + OA),
- Phénotype C (OPK + HA),
- Phénotype D (OPK + OA).

## **2. Bilan d'exploration de l'infertilité**

Le bilan de la première consultation comprenait pour toutes les patientes : un interrogatoire sur les habitus, les dosages hormonaux, un examen échographique de la morphologie ovarienne en début de phase folliculaire du cycle menstruel (J2-J5 d'un cycle menstruel spontané ou J2-J3 si induit par progestatifs), le calcul de l'IMC (indice masse corporelle).

Le CFA a été déterminé à l'aide d'un échographe Voluson E8 Expert avec une sonde endo-vaginale à 5-9 MHz (General Electric Systems, Velizy, France). L'aspect d'ovaires polykystiques en échographie a été déterminé par une augmentation du volume ovarien ( $> 10 \text{ cm}^3$  par ovaire) et/ou un CFA  $\geq 19$  par ovaire (de 2 à 9 mm), et/ou une AMH  $\geq 35 \text{ pmol/L}$  (ou  $5 \text{ ng/mL}$ ) selon les critères revisités de Rotterdam (7). L'hyperandrogénie a été définie biologiquement par une concentration sérique de testostérone totale  $> 2,7 \text{ nmol/L}$  et/ou cliniquement par un hirsutisme évalué par le score de Ferriman-Gallwey  $> 7$ . Le critère oligo-anovulation a été défini par un nombre annuel de menstruations inférieur 8.

### **3. Analyses biologiques**

Pour le bilan hormonal, les dosages suivants ont été réalisés à entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour d'un cycle ovarien naturel spontané : estradiolémie, FSH, LH (technique de chimiluminescence, automate multi-paramètres biochimiques Architect Axsym®, Abbott Laboratories (Mandaluyong, Philippines)), AMH (kit de 2<sup>ème</sup> génération immuno-enzymatique AMH-EIA de Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France)), testostéronémie totale (TT) et delta-4-androstènedione (technique radio-immunologique, coat-a-count kit de Siemens DPC (Los Angeles, USA)).

### **4. Protocoles de stimulation ovarienne**

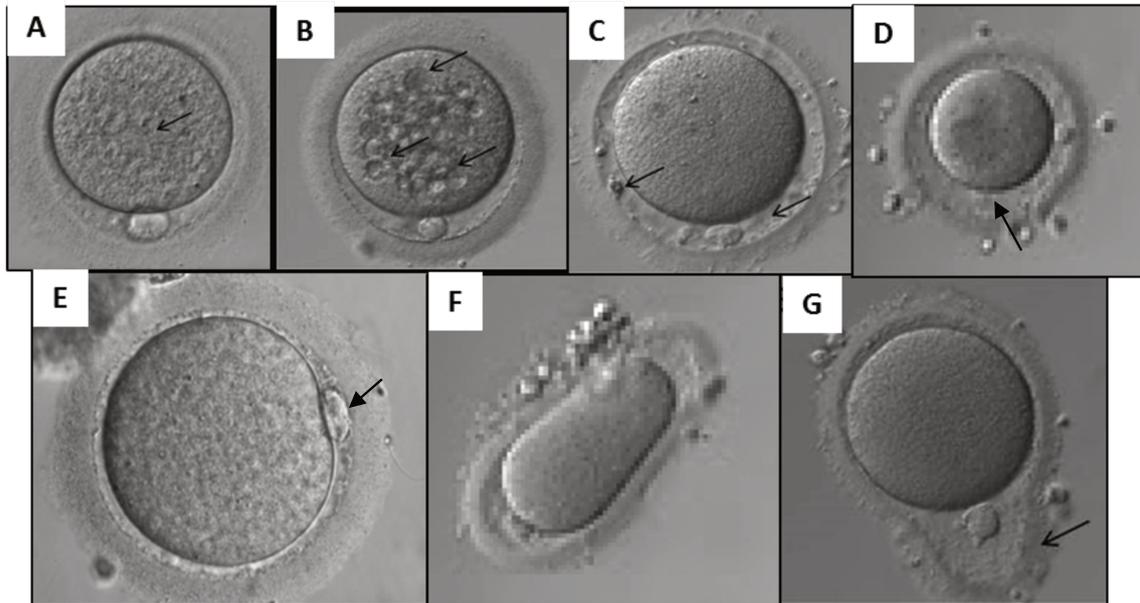
Les patientes ont bénéficié soit d'un protocole long agoniste soit d'un protocole antagoniste.

Des injections quotidiennes de FSH recombinante ou HMG (Human Menopausal Gonadotropin) ont été réalisées, dont la dose de départ dépendait de l'âge, de l'IMC, du CFA et de l'AMH. A 36 heures du déclenchement de l'ovulation par injection de 250 µg d'hCG (Human Chorionic Gonadotropin) recombinante (Ovitrelle®, Merck Serono, Lyon, France), la ponction ovocytaire (POV) a été réalisée par aspiration à la seringue par voie trans-vaginale écho-guidée. Les cycles déclenchés par un bolus d'agonistes de la GnRH à demi-vie courte (Triptoréline 0,2 mg) ont été exclus des analyses statistiques.

## 5. Évaluation morphologique des ovocytes

L'évaluation de la maturité et de la morphologie ovocytaire post-décoronisation a été réalisée environ 2h00 après la ponction juste avant l'injection des spermatozoïdes, au grossissement X400 à l'aide d'un microscope inversé Leica DMIRB.

Les anomalies extra- et intra-cytoplasmiques suivantes ont été décrites : 1er globule polaire (GP) fragmenté (GP1 fragmenté), zone pellucide (ZP) anormale (trop fine, trop épaisse, irrégulière...), espace péri-vitellin (EPV) large, présence de matériel péri-vitellin, forme ovocytaire anormale (ovoïde, irrégulière...), cytoplasme anormalement granuleux (granulations importante inhomogène ou centralisée), et présence de vacuoles intra-cytoplasmiques (**Figure 5**).



**Figure 5 :** Photographies d'ovocytes présentant des anomalies morphologiques (images A, B, C, G issues de Rienzi *et al.*, 2011 (39) ; images D, E, F issues de Rienzi *et al.*, 2012 (40)). (A) Cytoplasme anormalement granuleux. (B) Vacuoles intracytoplasmiques. (C) Présence de matériel péri-vitellin. (D) Espace péri-vitellin large. (E) 1<sup>er</sup> globule polaire fragmenté. (F) Forme ovocytaire anormale. (G) Zone pellucide anormalement irrégulière trop épaisse.

Ont été exclus les ovocytes de taille géante et ceux contenant un réticulum endoplasmique lisse, qui n'ont pas été injectés conformément aux recommandations internationales (41). La reproductibilité de l'évaluation de la qualité ovocytaire entre les biologistes et techniciens opérateurs a été validée par un contrôle de qualité interne de notre laboratoire.

Dans cette étude, deux scores de morphologie ovocytaire ont été utilisés.

Le score AOQI (average oocyte quality index) publié par notre équipe (Sigala *et al.*, 2015) correspond au ratio entre la somme des anomalies ovocytaires sus-citées des ovocytes en métaphase II (M2) du cycle et le nombre total d'ovocytes M2 (**Figure 6**) (38).

Anomalies morphologiques ovocytaires (AOQI)	Points
Premier globule polaire fragmenté	1
Zone pellucide anormale (trop fine, épaisse, irrégulière)	1
Espace péri-vitellin large	1
Présence de matériel péri-vitellin	1
Forme ovocytaire anormale (ovoïde...)	1
Cytoplasme granuleux	1
Vacuoles intra-cytoplasmiques	1

$$AOQI = \frac{\sum \text{anomalies morphologiques ovocytaires}}{n_{\text{ovocytes M2}}}$$

**Figure 6** : Score AOQI (average oocyte quality index) (d'après Sigala *et al.*, 2015 (38))

Le score MOMS (metaphase II oocyte morphological scoring system) attribue un nombre différent de points à 5 anomalies en fonction de leur impact sur les issues des tentatives (taux de fécondation, taux de zygotes obtenus, taux d'embryons obtenus, les taux de grossesses...), ce score représentant le nombre d'anomalies ovocytaires par ovocyte (**Figure 7**) (33).

Anomalies morphologiques ovocytaires (MOMS)	Coefficients
Premier globule polaire anormal (fragmenté, irrégulier)	2.0
Espace péri-vitellin large	1.4
Cytoplasme granuleux	1.4
Zone centrale granuleuse du cytoplasme	2.7
Vacuoles intra-cytoplasmiques	2.1

$$MOMS = \frac{\sum(n_{\text{anomalie morphologique ovocytaire } i} \times \text{coefficient } i)}{n_{\text{ovocytes M2}}}$$

**Figure 7** : Score MOMS (metaphase II oocyte morphological scoring system) (d'après Rienzi *et al.*, 2008 (33))

## 6. Évaluation morphologique des embryons

La micro-injection de spermatozoïde par la technique d'ICSI a été réalisée en routine sur chaque ovocyte M2. Une évaluation de la fécondation diploïde normale était faite à 16 – 18h après l'injection, par l'observation des deux pronucléi et du 2<sup>ème</sup> GP expulsé dans l'EPV.

Le clivage précoce était observé 27 heures après l'injection. La qualité embryonnaire était estimée à 44 – 46 heures (ou 68 heures) de l'injection soit des embryons J2 (ou J3).

La classification de qualité embryonnaire de notre laboratoire d'AMP se base sur le nombre et la taille des blastomères, le degré de fragmentation, et la présence ou non de blastomères multi-nucléés selon la conférence de consensus d'Istanbul (41). Au 2<sup>ème</sup> jour, un embryon était considéré de bonne qualité s'il possédait 4 blastomères de taille égale, sans multi-nucléation et avec moins de 10% de fragmentation. Si le transfert embryonnaire devait avoir lieu au 3<sup>ème</sup> jour après l'injection, un embryon de bonne qualité devait avoir 8 cellules de taille égale, sans multi-nucléation et avec moins de 10% de fragmentation. Ces embryons de bonne qualité étaient cotés de grade 1. Les embryons de grade 3 (grade le plus bas) étaient estimés, donnant un reflet de la qualité de la cohorte embryonnaire obtenue. Ces embryons de mauvaise qualité (grade 3) avaient au moins 30% de fragmentation et/ou un nombre et taille de blastomères atypiques selon la cinétique de développement embryonnaire.

Seuls les embryons de grade 1 (donc de bonne qualité) étaient congelés par technique de congélation lente en vue de transferts embryonnaires ultérieurs.

## **7. Issues des tentatives**

Le remplacement des embryons était réalisé au stade clivé 2 ou 3 jours après la ponction. Le soutien de phase lutéale consistait en l'administration quotidienne de 600 mg de progestérone par voie vaginale initiée dès le jour de la ponction.

Si une grossesse était confirmée, ce soutien de phase lutéale était maintenu jusqu'à la première échographie de grossesse.

Après exclusion des cycles avec sperme congelé auto-conservé (éjaculat ou prélèvement chirurgical testiculaire ou épидидymaire), ont été également évalués les taux de fécondation (nombre de zygotes obtenus / nombre d'ovocytes M2), les taux de grossesses cliniques, les taux de naissances vivantes par transfert d'embryon J2-J3 « frais », les taux de fausses couches par grossesses cliniques, et les taux cumulés de grossesses.

Enfin, une corrélation entre la qualité des ovocytes et celle des embryons obtenus a été évaluée.

## **8. Analyses statistiques**

Les paramètres catégoriels ont été exprimés en termes de fréquences et de pourcentages. Les paramètres quantitatifs ont été exprimés en termes de moyenne et de déviation standard ou de médiane et d'intervalle interquartile. La distribution de ces paramètres a été analysée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

La comparaison des trois groupes de patientes (témoins, OPK asymptomatiques et SOPK) au niveau des données du premier cycle a été réalisée par un test du Chi-deux pour le tabagisme, et par une analyse de la variance ou un test de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives. Des tests posthoc ont été réalisés en cas de résultat significatif afin de distinguer les groupes significativement différents.

La comparaison de ces trois groupes de patientes au niveau de l'ensemble des cycles a été réalisée par un modèle linéaire mixte pour les variables quantitatives avec un effet aléatoire patiente afin de prendre en compte la corrélation entre les différents cycles d'une même patiente. Les variables de dénombrements, telles que les nombres d'ovocytes et d'embryons, et les ratios ont été analysés par un modèle de Poisson avec un effet répété sur les patientes pour la même raison sus-citée. Les taux de grossesses cumulées ont été comparés entre les 3 groupes par un modèle de Poisson classique.

La comparaison de ces trois groupes de patientes au niveau de l'ensemble des ovocytes a été réalisée par un modèle mixte généralisé pour les variables binaires (présence/absence d'anomalie sur l'ovocyte) avec un effet répété sur les patientes. Seul le score MOMS a été comparé par un test de Kruskal Wallis à cause de la distribution non gaussienne des résidus du modèle mixte.

L'ensemble de ces analyses a été réalisé de la même manière pour la comparaison des phénotypes A, C et D. Le seul cas de phénotype B a été exclu des analyses statistiques en sous-groupes.

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

Au total, 233 patientes, âgées de 22 à 37 ans, ayant bénéficié de cycles d'ICSI ont été analysées.

### 1. Caractéristiques cliniques, hormonales et échographiques des patientes au diagnostic

Les effectifs et les données cliniques, hormonales et échographiques de l'ensemble de la population étudiée figurent dans le **tableau 1**.

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, hormonales et échographiques des patientes SOPK, OPK asymptomatiques et témoins**

$n_{\text{patientes}} =$	SOPK 110	OPK 65	Témoins 58	p
Age femme au 1 <sup>er</sup> cycle (années)	29,0 ± 3,5	29,6 ± 3,1	29,2 ± 3,8	0,54
Age homme au 1 <sup>er</sup> cycle (années)	32,5 ± 5,3	32,2 ± 3,9	33,7 ± 7,4	0,39
Tabagisme, n(%)	28 (25,5)	11 (16,9)	16 (27,6)	0,31
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26,8 ± 5,9 <sup>#</sup>	25,1 ± 4,9 <sup>†</sup>	24,6 ± 5,6 <sup>†</sup>	0,025
Tour de taille (cm)	85,0 ± 14,7 <sup>†</sup>	81,7 ± 12,0	78,5 ± 12,3 <sup>†</sup>	0,012
Testostérone Totale (ng/mL)	0,3 ± 0,2 <sup>†#</sup>	0,2 ± 0,1 <sup>†</sup>	0,2 ± 0,1 <sup>†</sup>	<0,001
Androstènedione (ng/mL)	1,9 ± 0,7 <sup>†#</sup>	1,3 ± 0,4 <sup>†</sup>	1,1 ± 0,3 <sup>†</sup>	<0,001
Estradiol (UI/L)	39,2 ± 13,0	37,2 ± 13,9	35,8 ± 10,8	0,22
Taux de LH (UI/L)	4,7 ± 2,3 <sup>†#</sup>	3,7 ± 1,5 <sup>†</sup>	3,5 ± 1,3 <sup>†</sup>	<0,001
Taux de FSH (UI/L)	4,9 ± 1,2 <sup>†</sup>	5,0 ± 1,0 <sup>†</sup>	5,7 ± 1,4 <sup>†#</sup>	<0,001
Taux d'AMH (pmol/mL)	60,3 ± 29,5 <sup>†#</sup>	46,2 ± 16,8 <sup>††</sup>	22,1 ± 8,3 <sup>†#</sup>	<0,001
CFA moyen	23,9 ± 9,2 <sup>†#</sup>	19,9 ± 5,8 <sup>††</sup>	11,0 ± 2,6 <sup>†#</sup>	<0,001

Les valeurs sont présentées par la moyenne et la déviation standard, sauf en cas d'indication

<sup>†</sup> différent des témoins (p<0,05)

<sup>†</sup> différent des SOPK (p<0,05)

<sup>#</sup> différent des OPK (p<0,05)

CFA = Comptage des Follicules Antraux

Les patientes SOPK avaient un IMC et un tour de taille significativement plus élevés que les témoins ( $p < 0,05$ ). Elles présentaient un taux sérique de testostérone totale, un taux d'androstènedione et une concentration de LH supérieurs aux patientes OPK asymptomatiques et témoins ( $p < 0,05$ ). Le bilan de la réserve ovarienne montrait une différence significative entre les trois groupes au niveau des taux d'AMH et du CFA ( $p < 0,001$ ).

Les caractéristiques initiales des patientes SOPK selon leur phénotype (A, C ou D) sont décrites dans le **tableau 2**.

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, hormonales et échographiques des patientes SOPK selon leur phénotype**

	Phénotype A (OA + HA + OPK)	Phénotype C (HA + OPK)	Phénotype D (OA + OPK)	p
$n_{\text{patientes}} =$	41	31	37	
Age femme au 1 <sup>er</sup> cycle (années)	29,2 ± 3,2	28,6 ± 4,1	29,1 ± 3,4	0,77
Age homme au 1 <sup>er</sup> cycle (années)	32,9 ± 4,5	32,0 ± 7,2	32,6 ± 4,5	0,80
Tabagisme, n(%)	9 (22,0) <sup>†</sup>	14 (45,2) <sup>† #</sup>	5 (13,5) <sup>†</sup>	0,009
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	27,7 ± 6,7	26,4 ± 6,0	26,3 ± 5,0	0,48
Tour de taille (cm)	86,6 ± 16,3	84,0 ± 14,8	84,6 ± 12,8	0,74
Testostérone totale (ng/mL)	0,4 ± 0,2 <sup>#</sup>	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1 <sup>†</sup>	0,004
Androstènedione (ng/mL)	2,3 ± 0,7 <sup>#</sup>	2,1 ± 0,7 <sup>#</sup>	1,3 ± 0,4 <sup>††</sup>	<0,001
Estradiol (UI/L)	40,6 ± 13,6 <sup>#</sup>	42,6 ± 14,7 <sup>#</sup>	34,9 ± 9,8 <sup>††</sup>	0,035
Taux de LH (UI/L)	5,6 ± 2,6 <sup>##</sup>	4,1 ± 1,9 <sup>†</sup>	4,2 ± 2,0 <sup>†</sup>	0,006
Taux de FSH (UI/L)	4,8 ± 1,1	5,2 ± 1,4	4,7 ± 1,0	0,23
Taux d'AMH (pmol/mL)	74,8 ± 37,4 <sup>##</sup>	47,3 ± 17,1 <sup>†</sup>	56,2 ± 19,9 <sup>†</sup>	<0,001
CFA moyen	26,8 ± 10,1 <sup>†</sup>	21,7 ± 8,2 <sup>†</sup>	23,1 ± 8,0	0,042

Les valeurs sont présentées par la moyenne et la déviation standard, sauf en cas d'indication

<sup>†</sup> différent du phénotype A ( $p < 0,05$ )

<sup>††</sup> différent du phénotype C ( $p < 0,05$ )

<sup>#</sup> différent du phénotype D ( $p < 0,05$ )

A noter principalement un taux d'AMH plus élevée chez les femmes de phénotype A comparées aux deux autres phénotypes ( $p < 0,05$ ).

Le CFA moyen est significativement supérieur chez les femmes SOPK de phénotype A versus phénotype C.

## 2. Données clinico-biologiques des cycles d'ICSI

Les 233 patientes incluses représentaient 444 cycles de stimulation. Les résultats des comparaisons des cycles d'ICSI chez les patientes SOPK, OPK asymptomatiques et témoins sont présentés dans le **tableau 3**.

Le nombre total d'ovocytes recueillis et le nombre d'ovocytes en métaphase II étaient supérieurs chez les groupes SOPK et OPK asymptomatiques comparés au groupe témoin, avant (respectivement  $p=0,001$  et  $p=0,014$ ) et après ajustement (respectivement  $p<0,001$  et  $p=0,006$ ).

**Tableau 3 : Résultats clinico-biologiques des cycles d'ICSI chez les SOPK, OPK asymptomatiques et témoins**

n <sub>cycles</sub> =	SOPK 192	OPK 134	Témoins 118	p	p <sub>ajusté</sub>
Age femme au moment du cycle	29,4 ± 3,6	30,2 ± 3,3	30,2 ± 4,0	0,094	-
Protocole de stimulation agoniste n (%) versus antagonistes	91 (47,4) <sup>†</sup>	74 (55,2) <sup>†</sup>	80 (67,8) <sup>#</sup>	0,003	-
Nombre de jours de stimulation	12,4 ± 2,4	12,1 ± 3,1	11,7 ± 2,0	0,13	-
Dose de FSH totale (UI)	1857 ± 892 <sup>†</sup>	1696 ± 633 <sup>†</sup>	2559 ± 1238 <sup>#</sup>	<0,001	-
Taux d'estradiol lors du déclenchement de l'ovulation (pg/mL)	2482 ± 1359	2520 ± 1203	2466 ± 1022	0,97	-
Nombre total d'ovocytes ponctionnés	12,0 ± 5,7 <sup>†</sup>	12,4 ± 6,2 <sup>†</sup>	9,5 ± 4,7 <sup>#</sup>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Nombre total d'ovocytes M2	7,9 ± 4,3 <sup>†</sup>	7,9 ± 4,2 <sup>†</sup>	6,2 ± 3,9 <sup>#</sup>	<b>0,014</b>	<b>0,006</b>
Taux d'ovocytes matures (%)	1523/2310 (65,9)	1059/1666 (63,6)	730/1122 (65,1)	0,77	0,57

Les valeurs sont présentées par la moyenne et la déviation standard, sauf en cas d'indication.

L'ajustement a été fait sur l'âge de la femme, l'IMC, le protocole de stimulation, le tabac et la dose totale de FSH / M2=métaphase II

<sup>†</sup> différent des témoins ( $p<0,05$ )

<sup>‡</sup> différent des SOPK ( $p<0,05$ )

<sup>#</sup> différent des OPK ( $p<0,05$ )

Les résultats des comparaisons des cycles d'ICSI chez les patientes SOPK en fonction de leur phénotype (A, C ou D) sont présentés dans le **tableau 4**.

**Tableau 4 : Résultats clinico-biologiques des cycles d'ICSI des patientes SOPK selon leur phénotype en cycles d'ICSI**

$n_{\text{cycles}} =$	Phénotype A (OA + HA + OPK) 77	Phénotype C (HA + OPK) 57	Phénotype D (OA + OPK) 55	p	p <sub>ajusté</sub>
Age femme au moment du cycle	29,6 ± 3,3	29,0 ± 4,3	29,7 ± 3,2	0,48	-
Protocole de stimulation agoniste n (%) <i>versus antagonistes</i>	38 (49,4)	29 (50,9)	24 (43,6)	0,73	-
Nombre de jours de stimulation	12,9 ± 2,5	12,1 ± 2,5	12,1 ± 1,9	0,15	-
Dose de FSH totale (UI)	1812 ± 872	2016 ± 1076	1741 ± 700	0,41	-
Taux d'estradiol lors du déclenchement de l'ovulation (pg/mL)	2666 ± 1454	2363 ± 1387	2382 ± 1206	0,42	-
Nombre total d'ovocytes ponctionnés	12,2 ± 6,0	12,1 ± 5,2	11,8 ± 6,2	0,92	0,92
Nombre total d'ovocytes M2	7,8 ± 4,6	8,1 ± 3,6	7,9 ± 4,8	0,91	0,98
Taux d'ovocytes matures (%)	602/939 (64,1)	462/692 (66,8)	432/648 (66,7)	0,85	0,94

Les valeurs sont présentées par la moyenne et la déviation standard, sauf en cas d'indication  
L'ajustement a été fait sur l'âge de la femme, l'IMC, le protocole de stimulation, le tabac et la dose totale de FSH / M2=métaphase II

Aucune différence n'a été retrouvée entre les phénotypes de SOPK au niveau du nombre d'ovocytes M2 obtenus.

### 3. Comparaison de la qualité ovocytaire

Au total, les 444 cycles tous groupes confondus correspondaient à 3312 ovocytes qui ont été évalués morphologiquement, dont 1523 ovocytes dans le groupe SOPK.

La comparaison de la qualité ovocytaire en fonction du diagnostic SOPK, OPK asymptomatique et témoins est présentée dans le **tableau 5**.

**Tableau 5 : Comparaison de la qualité ovocytaire chez les SOPK, OPK asymptomatiques et témoins en cycles d'ICSI**

	SOPK 1523	OPK 1059	Témoins 730	p	p <sub>ajusté</sub>
Ovocytes normaux	484 (31,8)	324 (30,6)	203 (27,8)	0,33	0,90
GP1 fragmenté	792 (52,0)	540 (51,0)	386 (52,9)	0,88	0,86
ZP anormal	17 (1,1)	19 (1,8)	20 (2,7)	0,72	0,88
EPV large	134 (8,8)	95 (9,0)	70 (9,6)	0,75	0,86
Matériel péri-vitellin	163 (10,7)	124 (11,7)	92 (12,6)	0,35	0,30
Forme ovocyte anormale	42 (2,8)	32 (3,0)	15 (2,1)	0,50	0,57
Cytoplasme granuleux	70 (4,6)	81 (7,7)	49 (6,7)	0,18	0,52
Vacuoles intra-cytoplasmiques	32 (2,1)	52 (4,9)	14 (1,9)	0,58	0,42
Score AOQI, médiane [Q1-Q3]	0,80 [0,52-1,00]	0,83 [0,50-1,23]	0,80 [0,50-1,13]	0,31	NA
Score MOMS, médiane [Q1-Q3]	2,0 [0-2,0]	2,0 [0-2,0]	2 [0-2,0]	0,31	NA

Les valeurs sont présentées par leur effectif et leur pourcentage, sauf en cas d'indication

L'ajustement a été fait sur l'âge de la femme, l'IMC, le protocole de stimulation, le tabac et la dose totale de FSH / ovo M2 = ovocytes en métaphase II

Les trois groupes ne différaient sur aucun critère morphologique ovocytaire y compris sur le taux d'ovocytes normaux ( $p=0,33$ ) et les scores AOQI ( $p=0,31$ ) et MOMS ( $p=0,31$ ).

Cette même analyse de la qualité ovocytaire en fonction du phénotype de SOPK est présentée dans le **tableau 6**.

**Tableau 6 : Comparaison de la qualité ovocytaire des patientes SOPK selon leur phénotype en cycles d'ICSI**

	Phénotype A (OA+HA+OPK) 602	Phénotype C (HA + OPK) 462	Phénotype D (OA + OPK) 432	p	pajusté
Ovocytes normaux	212 (35,2)	119 (25,8)	147 (34,0)	0,031	0,13
GP1 fragmenté	299 (49,7)	245 (53,0)	241 (55,8)	0,16	0,15
ZP anormal	8 (1,3)	6 (1,3)	3 (0,7)	0,60	0,75
EPV large	49 (8,1)	56 (12,1)	29 (6,7)	0,36	0,34
Matériel péri-vitellin	68 (11,3)	52 (11,3)	41 (9,5)	0,89	0,80
Forme ovocyte anormale	19 (3,2)	14 (3,0)	9 (2,1)	0,41	0,39
Cytoplasme granuleux	21 (3,5)	16 (3,5)	16 (3,7)	0,92	0,81
Vacuoles intra-cytoplasmiques	12 (2,0)	15 (3,3)	3 (0,7)	0,049	0,053
Score AOQI, médiane [Q1-Q3]	0,75 [0,50-1,00]	0,86 [0,54-1,20]	0,75 [0,56-1,00]	0,29	NA
Score MOMS, médiane [Q1-Q3]	2 [0-2]	2 [0-2]	2 [0-2]	0,17	NA

Les valeurs sont présentées par leur effectif et leur pourcentage, sauf en cas d'indication

L'ajustement a été fait sur l'âge de la femme, l'IMC, le protocole de stimulation, le tabac et la dose totale de FSH / ovo M2 = ovocytes en métaphase II

L'analyse détaillée de chacune des anomalies ne retrouvait pas de différence significative entre les trois phénotypes de SOPK. La différence entre le phénotype C et les deux autres au niveau du taux d'ovocytes normaux et du taux de vacuoles intra-cytoplasmiques n'était plus significative après ajustement. De plus, le score MOMS de qualité ovocytaire était similaire dans les 3 groupes (p=0,17). De la même façon, aucune différence n'a été retrouvée entre les 3 groupes en utilisant le score de qualité AOQI.

#### 4. Comparaison de la qualité embryonnaire et issues des cycles

Les résultats de la qualité embryonnaire et des issues des cycles en fonction du diagnostic SOPK, OPK asymptomatiques et témoins figurent dans le **tableau 7**.

**Tableau 7 : Qualité embryonnaire et issues des cycles d'ICSI avec sperme frais uniquement des patientes SOPK, OPK asymptomatiques et témoins**

	n <sub>cycles</sub> =	SOPK 163	OPK 92	Témoins 94	p	p <sub>ajusté</sub>
Taux de fécondation, n/n <sub>ovo M2</sub> (%)		790/1303 (60,6)	466/745 (62,6)	352/629 (56,0)	0,15	0,081
Nb moyen d'embryons J2/J3		4,7 ± 3,0 <sup>†</sup>	4,9 ± 3,1 <sup>†</sup>	3,5 ± 2,7 <sup>#</sup>	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>
Nb d'embryons J2-J3/nb ovo M2 (%)		763/1303 (58,6)	451/745 (60,5)	327/629 (52,0)	0,052	0,023
Embryons grade 1 (%) <sup>‡</sup>		386/763 (50,6)	197/451 (43,7)	160/327 (48,9)	0,74	0,67
Embryons grade 3 (%) <sup>‡</sup>		299/763 (39,2)	213/451 (47,2)	145/327 (44,3)	0,60	0,70
Nb d'embryons congelés <sup>‡</sup>		1,7 ± 2,2 <sup>†</sup>	1,4 ± 2,0 <sup>†</sup>	1,0 ± 1,6 <sup>#</sup>	<b>0,017</b>	<b>0,020</b>
Nb d'embryons transférés <sup>‡</sup>		1,5 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,6 ± 0,7	0,29	0,31
Taux d'implantation, n/n <sub>embT</sub> (%)		68/224 (30,4)	31/142 (21,8)	38/133 (28,6)	0,80	0,84
Grossesses cliniques, n/n <sub>TEF</sub> (%) <sup>*</sup>		62/128 (48,4)	26/76 (34,2)	33/78 (42,3)	0,12	0,10
Naissances vivantes, n/n <sub>TEF</sub> (%) <sup>*</sup>		49/128 (38,3)	24/76 (31,6)	26/78 (33,3)	0,58	0,48
Fausses couches, n/n <sub>Gcli</sub> (%) <sup>*</sup>		10/62 (16,1)	1/26 (3,85)	7/33 (21,2)	0,13	NA
Grossesses cumulées, n/n <sub>TSF</sub> (%) <sup>*</sup>		90/233 (38,6)	43/129 (33,3)	46/121 (38,0)	0,60	0,34

Les cycles d'ICSI avec sperme congelé (chirurgical ou auto-conservé) ont été exclus

Les valeurs sont présentées par la moyenne et la déviation standard, sauf en cas d'indication

L'ajustement a été fait sur l'âge de la femme, l'IMC, le protocole de stimulation, le tabac et la dose totale de FSH

<sup>‡</sup> les cycles où aucun embryon n'a été obtenu à J2/J3 ont été exclus

<sup>\*</sup> les cycles où le transfert en frais a eu lieu à J5-J6 ont été exclus

Nb = nombre / NA = non applicable / ovo M2 = ovocytes en métaphase II / embT = embryons transférés / TEF = transferts d'embryons frais / TSF = transfert d'embryons frais et décongelés / Gcli = grossesses cliniques

<sup>†</sup> différent des témoins (p<0,05)

<sup>†</sup> différent des SOPK (p<0,05)

<sup>#</sup> différent des OPK (p<0,05)

Le taux de fécondation n'était pas différent entre les trois groupes (p<sub>ajusté</sub>=0,081). On ne mettait pas de différence entre les trois groupes concernant le pourcentage d'embryons de grade 1 (p<sub>ajusté</sub>=0,67) et de grade 3 (p<sub>ajusté</sub>=0,70). En revanche, le nombre moyen d'embryons congelés était significativement plus faible chez les témoins comparés aux patientes SOPK et OPK asymptomatiques avant (p=0,017) et après ajustement (p<sub>ajusté</sub>=0,020). Aucune différence n'a été objectivée dans les issues des tentatives d'ICSI entre les trois groupes.

Les données de la qualité des embryons et des issues des cycles d'ICSI des patientes SOPK selon leur phénotype sont décrites dans le **tableau 8**.

**Tableau 8 : Qualité embryonnaire et issues des cycles d'ICSI avec sperme frais uniquement selon les phénotypes de SOPK**

	Phénotype A (OA+HA+OPK) 70	Phénotype C (HA + OPK) 48	Phénotype D (OA + OPK) 42	p	p <sub>ajusté</sub>
Taux de fécondation, n/n <sub>ovo M2</sub> (%)	331/536 (61,8)	233/394 (59,1)	205/346 (59,2)	0,93	0,93
Nb moyen d'embryons J2/J3	4,6 ± 3,5	4,6 ± 2,5	4,8 ± 2,8	0,92	0,85
Nb d'embryons J2-J3/nb ovo M2 (%)	319/536 (59,5)	222/394 (56,3)	201/346 (58,1)	0,84	0,82
Embryons grade 1 (%) <sup>‡</sup>	159/319 (49,8)	113/222 (50,9)	104/201 (51,7)	0,93	0,86
Embryons grade 3 (%) <sup>‡</sup>	130/319 (40,8)	89/222 (40,1)	75/201 (37,3)	0,76	0,58
Nombre d'embryons congelés <sup>‡</sup>	1,7 ± 2,3	1,5 ± 2,0	2,0 ± 2,4	0,62	0,60
Nombre d'embryons transférés <sup>‡</sup>	1,4 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,4 ± 0,8	0,48	0,41
Taux d'implantation, n/n <sub>embT</sub> (%)	28/89 (31,5)	21/73 (28,8)	18/56 (32,1)	0,80	0,84
Grossesses cliniques, n/n <sub>TEF</sub> (%) <sup>*</sup>	26/53 (49,1)	20/39 (51,3)	15/33 (45,5)	0,88	0,73
Naissances vivantes, n/n <sub>TEF</sub> (%) <sup>*</sup>	19/53 (35,8)	16/39 (41,0)	13/33 (39,4)	0,93	0,51
Fausses couches, n/n <sub>Gcli</sub> (%) <sup>*</sup>	5/26 (19,2)	3/20 (15,0)	2/15 (13,3)	1,00	NA
Grossesses cumulées, n/n <sub>Tsf</sub> (%) <sup>*</sup>	33/94 (35,1)	26/65 (40,0)	29/68 (42,6)	0,55	0,52

Les cycles d'ICSI avec sperme congelé (chirurgical ou auto-conservé) ont été exclus

Les valeurs sont présentées par la moyenne et la déviation standard, sauf en cas d'indication

L'ajustement a été fait sur l'âge de la femme, l'IMC, le protocole de stimulation, le tabac et la dose totale de FSH

<sup>‡</sup> les cycles où aucun embryon n'a été obtenu à J2/J3 ont été exclus

<sup>\*</sup> les cycles où le transfert en frais a eu lieu à J5-J6 ont été exclus

Nb = nombre / NA = non applicable / ovo M2 = ovocytes en métaphase II / embT = embryons transférés / TEF = transfert d'embryons frais / Tsf = transfert d'embryons frais et décongelés / Gcli = grossesses cliniques

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans ces résultats, notamment au niveau du taux de fécondation (p<sub>ajusté</sub>=0,93), du nombre moyen d'embryons J2-J3 obtenus (p<sub>ajusté</sub>=0,85), du pourcentage d'embryons de grade 1 (p<sub>ajusté</sub>=0,86) ou de grade 3 (p<sub>ajusté</sub>=0,58). Aucune différence n'a été objectivée dans les issues des tentatives d'ICSI.

## 5. Corrélation entre la qualité ovocytaire et la qualité embryonnaire au niveau de la morphologie

Aucune corrélation statistique n'a été objectivée entre les anomalies ovocytaires et la qualité embryonnaire (Tableaux 9 et 10).

**Tableau 9 : Corrélation entre la qualité ovocytaire et la qualité embryonnaire entre SOPK, OPK asymptomatiques et témoins**

Entre SOPK, OPK et témoins Nombre total d'ovocytes = 3312	Embryons de grade 3 ou absence de développement embryonnaire	p
GP1 fragmenté, n/n <sub>ovocytes</sub> avec GP1 fragmenté totaux (%)	1162/1718 (67,6%)	0,73
GP1 non fragmenté, n/n <sub>ovocytes</sub> avec GP1 non fragmenté totaux (%)	1087/1594 (68,2%)	
ZP anormale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec ZP anormale totaux (%)	36/56 (64,3%)	0,55
ZP normale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec ZP normale totaux (%)	2213/3256 (68%)	
EPV large, n/n <sub>ovocytes</sub> avec EPV large totaux (%)	209/299 (69,9%)	0,43
EPV normale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec EPV normale totaux (%)	2040/3013 (67,7%)	
Présence de MPV, n/n <sub>ovocytes</sub> avec MPV totaux (%)	252/379 (66,5%)	0,53
Absence de MPV, n/n <sub>ovocytes</sub> sans MPV totaux (%)	1996/2932 (68,1%)	
Forme ovocytaire anormale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec forme anormale totaux (%)	63/89 (70,8%)	0,55
Forme ovocytaire normale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec forme normale totaux (%)	2186/3223 (67,8%)	
Cytoplasme granuleux, n/n <sub>ovocytes</sub> avec cytoplasme granuleux totaux (%)	138/200 (69%)	0,73
Cytoplasme sans granulation, n/n <sub>ovocytes</sub> sans cytoplasme granuleux totaux (%)	2110/3111 (67,2%)	
VIC, n/n <sub>ovocytes</sub> avec VIC totaux (%)	72/98 (73,5%)	0,23
Abs de VIC, n/n <sub>ovocytes</sub> sans VIC totaux (%)	2177/3213 (67,8%)	

Les valeurs sont présentées par leur effectif et leur pourcentage, sauf en cas d'indication

Les cycles avec sperme congelé ont été exclus.

n = nombre d'ovocytes ayant donné soit zéro embryon soit un embryon de grade 3

Abréviations : GP1 = globule polaire 1 ; ZP = zone pellucide ; EPV = espace péri-vitellin large ; MPV = matériel péri-vitellin ; VIC = vacuoles intra-cytoplasmiques

**Tableau 10 : Corrélation entre la qualité ovocytaire et la qualité embryonnaire entre les phénotypes de SOPK**

Entre phénotypes A, C et D Nombre total d'ovocytes = 1523	Embryons de grade 3 ou absence de développement embryonnaire	p
GP1 fragmenté, n/n <sub>ovocytes</sub> avec GP1 fragmenté totaux (%)	526/792 (66,4%)	0,75
GP1 non fragmenté, n/n <sub>ovocytes</sub> avec GP1 non fragmenté totaux (%)	480/731 (65,6%)	
ZP anormale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec ZP anormale totaux (%)	10/17 (58,8%)	0,52
ZP normale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec ZP normale totaux (%)	996/1506 (66,1%)	
EPV large, n/n <sub>ovocytes</sub> avec EPV large totaux (%)	94/134 (70,2%)	0,29
EPV normale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec EPV normale totaux (%)	912/1389 (65,6%)	
Présence de MPV, n/n <sub>ovocytes</sub> avec MPV totaux (%)	108/163 (66,3%)	0,95
Absence de MPV, n/n <sub>ovocytes</sub> sans MPV totaux (%)	898/1360 (66,0%)	
Forme ovocytaire anormale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec forme anormale totaux (%)	26/42 (61,9%)	0,55
Forme ovocytaire normale, n/n <sub>ovocytes</sub> avec forme normale totaux (%)	980/1481 (66,2%)	
Cytoplasme granuleux, n/n <sub>ovocytes</sub> avec cytoplasme granuleux totaux (%)	39/70 (55,7%)	0,06
Cytoplasme sans granulation, n/n <sub>ovocytes</sub> sans cytoplasme granuleux totaux (%)	966/1452 (67,2%)	
VIC, n/n <sub>ovocytes</sub> avec VIC totaux (%)	19/32 (59,4%)	0,42
Abs de VIC, n/n <sub>ovocytes</sub> sans VIC totaux (%)	987/1491 (66,2%)	

Les valeurs sont présentées par leur effectif et leur pourcentage, sauf en cas d'indication

Les cycles avec sperme congelé ont été exclus.

n = nombre d'ovocytes ayant donné soit zéro embryon soit un embryon de grade 3

Abréviations : GP1 = globule polaire 1 ; ZP = zone pellucide ; EPV = espace péri-vitellin large ; MPV = matériel péri-vitellin ; VIC = vacuoles intra-cytoplasmiques

De plus, le coefficient de corrélation (test de Spearman) entre le score AOQI et le taux de top embryons est de 0,031 donc très proche de 0. Il n'existe donc aucune corrélation entre les 2 variables.

## **DISCUSSION**

### **1. Forces de l'étude**

A ce jour, la qualité ovocytaire chez l'espèce humaine reste difficile à évaluer, notamment pour des raisons éthiques. L'analyse de la morphologie ovocytaire n'en est qu'un reflet indirect. Mais elle reste actuellement la méthode la moins invasive et la plus facilement applicable en routine dans les laboratoires de FIV.

Notre étude complète les travaux d'autres auteurs sur la qualité ovocytaire et embryonnaire chez les patientes atteintes d'un SOPK. Elle a l'avantage de comparer les différents phénotypes de SOPK entre eux avec une évaluation plus précise de la qualité ovocytaire (grâce notamment aux scores morphologiques) et embryonnaire. De plus, elle rassemble un nombre important de cycles par groupe de patientes et un grand nombre d'ovocytes décrits pour chacune, sur un seul type de technique d'AMP qu'était l'ICSI. La population étudiée ici était homogène car d'une part l'indication de la technique d'ICSI était la présence d'une infertilité masculine considérée comme modérée avec utilisation possible du sperme frais, et d'autre part le seul facteur de risque d'infertilité féminine présent dans notre échantillon n'était que le diagnostic de SOPK.

La population SOPK étudiée a été définie précisément selon des critères diagnostiques actualisés (5,7,42), et montre des différences avec les témoins et les OPK asymptomatiques. Ces critères incluaient le dosage plasmatique de l'AMH et une élévation du seuil du CFA, validés par la littérature (7,43,44).

Le dosage de l'AMH supérieur à 35 pmol/l (ou de 5 ng/ml) semble être un biomarqueur plus reproductible et plus sensible que le CFA dans le le diagnostic d'ovaires polykystiques (7,45).

Il a été constaté que parmi les femmes ayant le critère échographique d'OPK, 20 à 30% étaient asymptomatiques (19). Ces dernières constitueraient un phénotype modéré de SOPK (36). Ainsi contrairement à l'étude de Sigala *et al.* (2015) (38), nous avons choisi ici de séparer les patientes OPK asymptomatiques des patientes SOPK car elles n'avaient pas les mêmes caractéristiques phénotypiques. Nous avons également distingué ces patientes OPK asymptomatiques des patientes témoins, car il existe une différence significative au niveau du nombre d'ovocytes ponctionnés et donc d'ovocytes matures, ce qui devrait théoriquement influencer l'issue clinico-biologique de la tentative d'ICSI.

Les patientes du groupe témoins ont été sélectionnées de façon stricte. Il s'agissait de femmes de couples prises en charge pour infertilité purement masculine, sans aucune pathologie féminine pouvant être responsable d'infertilité et sans facteur de risque de mauvaise réponse à la stimulation ovarienne.

## **2. La qualité ovocytaire des patientes SOPK est similaire aux patientes non SOPK**

Dans notre étude, le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés était plus élevé chez les patientes SOPK et OPK asymptomatiques, comparé aux témoins, ce qui était cohérent avec les observations de plusieurs auteurs (27,38,46–48). Ce résultat s'explique par un recrutement folliculaire plus important lors de la stimulation des femmes qui ont un excès de follicules en croissance, du fait du caractère multifolliculaire de leurs ovaires.

Nous avons retrouvé un nombre d'ovocytes en métaphase II significativement plus élevé chez les patientes SOPK et OPK asymptomatiques, ce qui était attendu au regard de la littérature (27,38,47,48). Par conséquent dans les tentatives d'ICSI, ces patientes ont plus d'ovocytes injectés que les témoins et donc un rendement potentiellement plus important en nombre d'embryons obtenus *in fine*.

Un ovocyte humain mature considéré « de bonne qualité » est constitué d'un cytoplasme clair avec très peu de granulations, une espace péri-vitellin fin, une zone pellucide claire ni trop fine, ni trop épaisse, et contenant un seul globule polaire non fragmenté (49).

Dans notre étude, nous n'avons pas démontré de différence au niveau des anomalies morphologiques ovocytaires entre les patientes SOPK, OPK asymptomatiques et témoins.

---

Le score AOQI de Sigala *et al.* (2015) (38) qui tient compte de toutes les anomalies morphologiques n'était pas différent entre les groupes, malgré la distinction des femmes OPK asymptomatiques. A noter que les anomalies extra-cytoplasmiques semblent être des variations phénotypiques souvent associés à la culture in vitro et/ou à l'âge ovocytaire (41,50). De plus, même en considérant le score MOMS, pondérant les anomalies en fonction de leur degré d'association délétère sur l'issue de l'ICSI selon Rienzi *et al.* (2008)(33), nous ne retrouvons pas non plus de différence entre les trois groupes. Ces deux scores n'ont en revanche pas été validés dans des études prospectives contrôlées.

De plus, l'étude rétrospective de Ludwig *et al.* (1999) (27) n'a pas objectivé de différence en comparant la qualité ovocytaire des patientes SOPK à celle des témoins de même âge. Néanmoins, l'évaluation a été réalisée de façon indirecte via le taux d'ovocytes en métaphase II, le taux de vésicules germinatives et le taux de fécondation. Le nombre moyen d'embryons transférés chez les patientes SOPK était supérieur aux témoins et leur score modifié de qualité embryonnaire était discrètement meilleur chez les SOPK.

Bien que dans la littérature, certaines données fondamentales tendraient vers une altération de la qualité ovocytaire dans le SOPK du fait de facteurs extra-ovariens (LH, FSH, androgènes, etc.) et intra-ovariens (VEGF, IGF, etc.) (26,32), nos résultats n'ont pas mis en évidence de différence en termes de qualité ovocytaire évaluée sur des paramètres morphologiques entre les SOPK comparés aux patientes non SOPK.

De plus, l'équipe de Borges *et al.* (2017) (51) a démontré un lien entre l'AMH et certaines anomalies morphologiques ovocytaires. Dans cette étude prospective, plus la concentration sérique de l'AMH était élevée, plus le risque d'observer un espace péri-vitellin large, un cytoplasme anormalement granuleux, une zone pellucide anormale et une forme anormale ovocytaire était important (51).

Par ailleurs, le risque d'hyperstimulation ovarienne est plus fréquent chez les patientes SOPK comparées à leurs témoins non SOPK (52). Ce phénomène étant suspecté d'avoir un impact négatif potentiel sur la qualité des ovocytes, nous avons exclu de notre étude les cycles avec hyperstimulation ovarienne et donc les cycles sans transfert d'embryon frais, pour éviter un biais potentiel. L'équipe de Aboulghar *et al.* (1997) (53) dans une étude rétrospective a objectivé une diminution de la qualité ovocytaire et du taux de fécondation chez les femmes SOPK avec syndrome d'hyperstimulation ovarienne versus témoins de même âge non SOPK et n'ayant pas développé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Alors que l'équipe de Fabregues *et al.* (2004) (54) dans une étude contrôlée, a montré l'absence d'altération de la qualité ovocytaire dans les cycles avec hyperstimulation ovarienne chez des patientes SOPK ou non SOPK. En revanche dans ces deux études, les auteurs n'ont pas précisé la manière d'évaluer la qualité ovocytaire, ne se basant que sur le taux de maturité et le taux de fécondation.

Au total, la qualité ovocytaire des patientes SOPK est similaire aux patientes non SOPK.

### **3. La qualité ovocytaire n'est pas différente entre les phénotypes de SOPK**

Les troubles de la folliculogénèse et secondairement de l'ovulation, typiques chez les patientes SOPK sont dus à l'environnement folliculaire dans lequel évolue l'ovocyte riche en androgènes (26). Du fait de l'hétérogénéité des phénotypes de SOPK et de la difficulté d'évaluer la qualité ovocytaire de manière objective et directe, peu d'études se sont consacrées à étudier si certains phénotypes étaient plus délétères qu'un autre (29,55,56), et ainsi objectiver un lien avec l'un des trois critères de Rotterdam. La littérature est de plus discordante. Certains auteurs ont mis en évidence dans des modèles animaux un effet néfaste des androgènes sur la maturation ovocytaire (57), alors que d'autres ont démontré un rôle essentiel des androgènes aux stades précoces de la folliculogénèse et aussi aux stades des follicules pré-ovulatoires (58).

Notre étude, en plus de confirmer que le SOPK ne semble pas être un facteur de risque de mauvaise qualité ovocytaire en AMP, ne montre pas d'effet significatif du type de phénotype de SOPK (A, C ou D) sur cette même qualité. Nous ne pouvons conclure sur le phénotype B (HA et OA) qui a été exclu de l'analyse car il n'y avait qu'un seul cas dans notre cohorte. Ce faible effectif est dû à l'utilisation de la classification revisitée de Rotterdam (7), faisant du critère « OPK échographique » un pré-requis au diagnostic de SOPK.

---

Deux études appuient nos résultats à l'échelle des phénotypes. Premièrement, l'équipe de Gaddas *et al.* (2016) (55) dans une étude prospective, a recherché un éventuel impact du statut androgénique des patientes SOPK infertiles sur les résultats en AMP, sur le postulat que les androgènes étaient potentiellement impliqués dans le phénomène de « *follicular arrest* » (59). Malgré une évaluation de l'hyperandrogénie uniquement biologique (via le dosage de la testostéronémie totale), ils en ont conclu que ce critère HA n'avait pas d'impact sur les résultats des cycles de FIV et d'ICSI des patientes en termes de taux de fécondation, et de qualité ovocytaire (basée sur le taux de zygote de type Z1 – c'est-à-dire des zygotes ayant un nombre égal de nucléoles alignés au niveau de la jonction des deux pronucléi) et embryonnaire. Ce qui est cohérent avec nos résultats ne montrant pas de différence entre les phénotypes HA (A et C) et non HA (D).

Deuxièmement, l'étude transversale de Ramezanalil *et al.* (2016), n'a pas démontré de différence significative entre les différents phénotypes au niveau du taux d'ovocytes matures (29). C'est également le cas ici. Elle ne permettait cependant pas d'avoir un reflet direct de la qualité ovocytaire, ni de celle des embryons dont ils n'expliquaient pas la classification utilisée pour leur évaluation. De plus, elle concluait sur des cycles à la fois de FIV et à la fois d'ICSI.

Notre étude a comme avantage de se baser sur une évaluation plus précise de la qualité ovocytaire via des scores morphologiques, donc uniquement en cycles d'ICSI. Notre évaluation de la qualité embryonnaire utilisait la classification consensuelle d'Istanbul (41).

Enfin nous remarquons seulement une diminution du taux d'ovocytes normaux chez les patientes de phénotype C en analyse univariée, mais pas après ajustement sur le tabac et la dose totale de FSH notamment.

Le tabac a un effet toxique sur les ovocytes, induisant des dommages au niveau de l'ADN et un stress oxydatif (60). Cette observation dans notre étude va de pair avec la mise en évidence d'une différence légèrement significative sur le taux d'ovocytes ayant des vacuoles intra-cytoplasmiques chez le phénotype C comparé au D, qui ne l'était plus après ajustement.

En somme, la qualité ovocytaire n'est pas différente entre les phénotypes de SOPK.

#### **4. La qualité embryonnaire est similaire entre les groupes**

D'après les données de la littérature, les patientes ayant un critère échographique OPK recrutent typiquement plus d'ovocytes lors de stimulation en vue de FIV/ICSI (27,38,46–48). Elles obtiennent plus d'embryons en nombre absolu mais ont un pourcentage d'embryons de bonne qualité similaire aux femmes n'ayant pas le critère OPK (38,47,48). Paradoxalement, le taux de naissances vivantes serait similaire entre les femmes SOPK et non SOPK (27,47,48). La qualité embryonnaire et le taux de fausses couches de ces patientes étaient donc incriminés (47,61). Néanmoins, plusieurs études ont conclu que les embryons issus de patientes SOPK auraient une qualité comparable (47,61), voire meilleure, que ceux du groupe témoin (27,48).

Nos résultats renforcent cela : aucune différence significative de qualité embryonnaire n'a été retrouvée entre les trois groupes, mais aussi entre les différents phénotypes de SOPK. Ni au niveau du taux de fécondation entre les groupes.

Dans notre centre d'AMP, la qualité embryonnaire était représentée directement par le pourcentage d'embryons clivés J2-J3 de grade 1 (bonne qualité), de grade 3 (mauvaise qualité), mais aussi indirectement par le nombre d'embryons congelés.

En effet nous remarquons un nombre d'embryons congelés plus élevé chez les SOPK et OPK asymptomatiques *versus* témoins. L'association d'un nombre plus important d'ovocytes matures obtenus par stimulation (cf **tableau 3**) avec une qualité semblable explique le nombre plus important de congélation.

De plus, nous n'avons pas démontré de différence concernant le taux de fausses couches entre les groupes. La littérature est là encore controversée. Pour certaines études les patientes SOPK auraient un taux plus élevé de fausses couches spontanées (26,27,62,63). Mais ces études sont en contradiction avec une méta-analyse appuyant nos résultats, concernant des femmes SOPK et non SOPK prises en charge en FIV classique (30).

Enfin, nous n'avons pas objectivé de différence en termes de taux de grossesses cumulées entre les SOPK, OPK asymptomatiques et témoins. L'étude rétrospective de Li *et al.* (2014) (64) avait trouvé un taux cumulé de grossesses plus élevé chez les femmes OPK *versus* témoins mais pas entre les patientes SOPK et patientes témoins. Dans notre étude, il n'y avait pas non plus de différence au niveau du taux cumulé de grossesses entre les phénotypes de SOPK.

Au total, la qualité embryonnaire est similaire chez les femmes SOPK, et quel que soit leur phénotype.

## **5. La qualité embryonnaire n'est pas corrélée aux anomalies morphologiques ovocytaires entre les groupes**

Dans la littérature, des auteurs ont rapporté que 60 – 70% des ovocytes recueillis suite à une stimulation ovarienne présentaient au moins une anomalie morphologique intra- et/ou extra-cytoplasmiques (33,65,66). Or il est admis que la qualité ovocytaire a une influence sur la compétence développementale des embryons issus de ces ovocytes, que cette qualité aura donc un impact sur le potentiel implantatoire des embryons (39).

Notre étude n'a pas trouvé de corrélation entre les anomalies morphologiques ovocytaires et la qualité des embryons issus de ces ovocytes.

Il existe quelques études traitant de ce thème mais qui n'ont pas ciblé la population des femmes SOPK.

Une étude n'a pas trouvé de lien entre qualité ovocytaire et embryonnaire. En effet, Jeong Yu *et al.* (2015) n'a pas objectivé de différence au niveau de la qualité des embryons issus des ovocytes mis en fécondation en ICSI ni dans le groupe « ovocytes normaux », ni « ovocytes anormaux avec au moins une anomalie » (67). Cette équipe a en revanche identifié des anomalies ovocytaires spécifiques associées à un taux plus élevé de top-embryons : cytoplasme sombre (66,7%), GP1 anormal (50%) et présence de vacuoles intra-cytoplasmiques (25%). Ce que nous n'avons pas retrouvé dans notre étude dans le centre de Lille. Les résultats de Jeong Yu *et al.* supposeraient l'hypothèse d'un effet positif de ces anomalies sur la qualité embryonnaire, qui reste à vérifier. A noter que ces auteurs ont analysé un nombre plus faible d'ovocytes que dans notre étude sur un nombre plus faible de cycles d'ICSI (100 ovocytes sur 35 cycles versus 3312 ovocytes sur 444 cycles).

Au contraire, certaines autres études ont permis de démontrer que les anomalies morphologiques ovocytaires semblaient avoir un impact négatif sur la qualité des embryons.

En effet, une autre étude a démontré l'impact d'anomalies morphologiques ovocytaires spécifiques sur la compétence de développement des blastocystes et leur qualité sur une cohorte de 5516 embryons obtenus en ICSI chez 605 patientes (68). Selon cette étude, l'espace péri-vitellin large serait associé à une diminution de la qualité des blastocystes au niveau de l'expansion, du bouton embryonnaire et du trophoctoderme.

En outre, Sauerbrun-Cutler *et al.* (2015) a retrouvé une diminution du taux de grossesses en FIV et du taux d'implantation embryonnaire en lien avec les anomalies ovocytaires de type « espace péri-vitellin large », « zone pellucide anormale » et « forme ovocytaire anormale » comparées à des ovocytes normaux (69).

Par ailleurs, la granularité cytoplasmique des ovocytes peut être homogène ou hétérogène ou concentrée au milieu de l'ovocyte (70). Dans notre centre d'AMP, le type de granularité n'est pas précisé. Or, il a été montré que la zone granuleuse centrale était associée à une diminution du potentiel de développement embryonnaire (71) et à un arrangement des chromosomes au sein de l'ovocyte très désorganisé (35).

Malgré des publications penchant pour un moins bon pronostic des issus des tentatives d'ICSI concernant les ovocytes avec anomalies morphologiques, que ce soit en termes de taux d'échec de fécondation, d'aneuploïdie et de mauvais développement embryonnaire (66,72–74), notre étude n'a pas retrouvé ce lien de corrélation, tout comme d'autres auteurs n'ont pas retrouvé ce lien (75–78). Par conséquent, on pourrait considérer que les anomalies ovocytaires – en dehors de l'espace péri-vitellin large, de la zone pellucide anormale et de la zone granuleuse centrale – ne sont que des variations phénotypiques résultant de l'hétérogénéité des ovocytes recueillis.

Ainsi, l'évaluation morphologique ovocytaire présente des limites pour prédire précisément le pronostic de blastulation et de qualité embryonnaire et du taux de succès d'implantation par la suite, mais reste le moyen le plus simple de nos jours pour évaluer en routine la qualité des ovocytes des patientes en AMP.

Il serait intéressant de confronter nos résultats avec d'autres moyens d'évaluation de la qualité ovocytaire et embryonnaire des patientes SOPK. Par exemple, l'expression génique via l'analyse des transcriptomes ovocytaires (79) montre une surexpression génique maternel dans le groupe SOPK pouvant entraîner des anomalies de l'activation génomique embryonnaire. De plus, à l'ère des OMICS, l'étude du protéome embryonnaire semble intéressante. Katz-Jaffe *et al* (2010) ont mis en évidence, chez des embryons issus d'ovocytes de patientes SOPK, un pic protéique manquant pouvant correspondre à la CRH (corticotrophin releasing hormone) qui jouerait un rôle dans l'implantation en prévenant le rejet par la stimulation de l'apoptose des lymphocytes T (80). L'analyse du liquide folliculaire des SOPK pourrait aussi être pertinente. Niu *et al* (2017) ont démontré une lipolyse plus élevée chez les patientes SOPK avec syndrome métabolique et un taux de TNF alpha plus élevée associés à une diminution du pourcentage d'embryon de bonne qualité (81).

## 6. Limites de l'étude

Les caractères rétrospectif et monocentrique de notre étude sont une limite mais cela présente néanmoins un avantage, les patientes ont toutes bénéficié d'une prise en charge standardisée avec peu de données manquantes dans les données qui nous intéressaient. Ceci contrecarre le biais d'information classique des études rétrospectives.

La sélection et le phénotypage gynéco-endocrinien très stricts des patientes SOPK et des patientes témoins (avec ou sans OPK échographique) avait pour corollaire un nombre relativement faible de patientes, notamment dans le bras témoins. La population homogène dans l'indication d'ICSI avait pour conséquence un faible effectif qui pouvait diminuer la puissance de notre étude.

De plus, dû à l'utilisation de l'AMH combinée au CFA pour le critère OPK dans notre étude, il n'y avait qu'un seul cas de phénotype B. On ne pouvait donc conclure sur ce phénotype. De façon similaire, une étude rétrospective récente a démontré que l'utilisation du dosage de l'AMH sérique combinée au CFA pour le critère OPK avait pour conséquence la quasi disparition du phénotype B (82).

L'analyse des tentatives d'ICSI entre les trois groupes SOPK, OPK asymptomatiques et témoins a pris en compte la corrélation entre les différents cycles d'une même patiente grâce à l'utilisation d'un modèle linéaire mixte pour les variables quantitatives avec un effet aléatoire patiente.

## **CONCLUSION**

Pour conclure, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les groupes SOPK, OPK asymptomatiques et témoins au niveau des qualités ovocytaires et embryonnaires. Aucune différence n'a été objectivée entre les différents phénotypes de SOPK en termes de qualité ovocytaires et embryonnaires.

Selon une analyse rétrospective des cycles dans notre centre d'AMP (Grysole *et al.*, 2017 (*en cours de soumission*)) les femmes SOPK de phénotype A ont un taux d'annulation et une durée moyenne de stimulation plus importants que les phénotypes C et D. Ainsi, les phénotypes du SOPK impacteraient essentiellement sur le déroulement du protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée mais n'ont pas d'impact sur la morphologie ovocytaires et embryonnaires.

---

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Robin G, Richard-Proust C, Jonard-Catteau S, Dewailly D. Syndrome des ovaires polymicrokystiques.[Internet].2007.<http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/64848/resultatrecherche/4>
2. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. juill 2016;106(1):6–15.
3. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. oct 2012;27(10):3067–73.
4. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. oct 2015;36(5):487–525.
5. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. janv 2004;81(1):19–25.
6. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. août 2016;2:16057.
7. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*. nov 2011;26(11):3123–9.
8. Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet*. janv 2018;35(1):25–39.

9. Franks S, Mccarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl*. févr 2006;29(1):278–85.
10. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol RBE* [Internet]. juill 2016;14.
11. de Melo AS, Dias SV, Cavalli R de C, Cardoso VC, Bettioli H, Barbieri MA, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reprod Camb Engl*. juill 2015;150(1):R11-24.
12. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW. Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood. *Fertil Steril*. janv 1997;67(1):155–63.
13. Vendola K, Zhou J, Wang J, Bondy CA. Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 1999;14(9):2328–32.
14. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril*. mai 2008;89(5):1039–48.
15. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, Helm KD, Eagleson CA, Chang RJ, et al. Modulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator Sensitivity to Progesterone Inhibition in Hyperandrogenic Adolescent Girls—Implications for Regulation of Pubertal Maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2009;94(7):2360–6.
16. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* [Internet]. janv 2016;7.
17. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. juill 2016;33(1):15–28.
18. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. déc 2015;13:137.

19. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* nov 2016;37:5–11.
20. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2003;88(12):5957–62.
21. Park AS, Lawson MA, Chuan SS, Oberfield SE, Hoeger KM, Witchel SF, et al. Serum anti-mullerian hormone concentrations are elevated in oligomenorrheic girls without evidence of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2010;95(4):1786–92.
22. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2007;92(1):240–5.
23. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS, ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology--AMH Round Table. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2009;24(9):2264–75.
24. Catteau-Jonard S, Dewailly D. L'hormone antimüllérienne dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2011;39(9):514–7.
25. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* mars 2008;23(3):462–77.
26. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update.* janv 2011;17(1):17–33.
27. Ludwig M, Finas DF, Al-Hasani S, Diedrich K, Ortmann O. Oocyte quality and treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *Hum Reprod.* févr 1999;14(2):354–8.

28. Kollmann M, Martins WP, Lima MLS, Craciunas L, Nastri CO, Richardson A, et al. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2016;48(6):709–18.
29. Ramezanali F, Ashrafi M, Hemat M, Arabipour A, Jalali S, Moini A. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online.* mai 2016;32(5):503–12.
30. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, Hughes EG, Laven JSE, Macklon NS, Fauser BCJM. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* févr 2006;12(1):13–21.
31. Palomba S, Daolio J, Sala GBL. Oocyte Competence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. déc 2016;0(0). [http://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/abstract/S1043-2760\(16\)30168-0](http://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/abstract/S1043-2760(16)30168-0)
32. Sermondade N, Dupont C, Massart P, Cédric-Durnerin I, Lévy R, Sifer C. Influence du syndrome des ovaires polykystiques sur la qualité ovocytaire et embryonnaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil - Vol 41 - N° 1 - P 27-30.* janv 2013;
33. Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Minasi MG, Romano S, Ferrero S, et al. Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome. *Fertil Steril.* nov 2008;90(5):1692–700.
34. Lazzaroni-Tealdi E, Barad DH, Albertini DF, Yu Y, Kushnir VA, Russell H, et al. Oocyte Scoring Enhances Embryo-Scoring in Predicting Pregnancy Chances with IVF Where It Counts Most. *PLoS ONE* [Internet]. déc 2015;10(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668065/>
35. Dal Canto M, Guglielmo MC, Mignini Renzini M, Fadini R, Moutier C, Merola M, et al. Dymorphic patterns are associated with cytoskeletal alterations in human oocytes. *Hum Reprod.* avr 2017;32(4):750–7.
36. Catteau-Jonard S, Bancquart J, Poncelet E, Lefebvre-Maunoury C, Robin G, Dewailly D. Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* août 2012;40(2):223–9.

37. 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.* mars 2008;277(3):239–44.
38. Sigala J, Sifer C, Dewailly D, Robin G, Bruyneel A, Ramdane N, et al. Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study. *Fertil Steril.* janv 2015;103(1):112–8.
39. Rienzi L, Vajta G, Ubaldi F. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Hum Reprod Update.* févr 2011;17(1):34.
40. Rienzi L, Balaban B, Ebner T, Mandelbaum J. The oocyte. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2012;27 Suppl 1:i2-21.
41. 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 Oxf Engl.* juin 2011;26(6):1270–83.
42. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* mai 2014;20(3):334–52.
43. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2013;98(8):3332–40.
44. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2014;29(4):791–801.
45. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Müllerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2006;91(3):941–5.

46. Plachot M, Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Chouraqui A, Tesquier A, Serkine AM, et al. Qualité des ovocytes et embryons dans le syndrome des ovaires polykystiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2003;31(4):350–4.
47. 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.* mars 2008;277(3):239–44.
48. Kdous M, Chaker A, Zhioua A, Zhioua F. Qualité ovocytaire et embryonnaire et issue des cycles d'ICSI chez les patientes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) versus normo-ovulantes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mars 2009 - Vol 38 - N° 2 - P 133-143.
49. Veeck LL. Oocyte assessment and biological performance. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;541:259–74.
50. Miao Y-L, Kikuchi K, Sun Q-Y, Schatten H. Oocyte aging: cellular and molecular changes, developmental potential and reversal possibility. *Hum Reprod Update.* oct 2009;15(5):573–85.
51. Borges E, Braga DPAF, Setti A, Figueira R de C, Iaconelli A. The predictive value of serum concentrations of anti-Müllerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation. *JBRA Assist Reprod.* sept 2017;21(3):176–82.
52. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 1993;8(2):233–7.
53. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Ramzy AM, Amin YM. Oocyte quality in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* déc 1997;68(6):1017–21.
54. Fábregues F, Peñarrubia J, Vidal E, Casals G, Vanrell JA, Balasch J. Oocyte quality in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome: a self-controlled clinical study. *Fertil Steril.* oct 2004;82(4):827–33.

55. Gaddas M, Chaouache N, Ajina M, Tabka Z, Zaouali Ajina M. Le statut hyperandrogénique, dans le syndrome des ovaires polykystiques, est-t-il une entrave à la réussite de la fécondation in vitro ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* nov 2016;45(9):1091–8.
56. Cela V, Obino MER, Alberga Y, Pinelli S, Sergiampietri C, Casarosa E, et al. Ovarian response to controlled ovarian stimulation in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* déc 2017;1–6.
57. Anderiesz C, Trounson AO. The effect of testosterone on the maturation and developmental capacity of murine oocytes in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 1995;10(9):2377–81.
58. Hu Y-C, Wang P-H, Yeh S, Wang R-S, Xie C, Xu Q, et al. Subfertility and defective folliculogenesis in female mice lacking androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* août 2004;101(31):11209–14.
59. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update.* avr 2004;10(2):107–17.
60. Mai Z, Lei M, Yu B, Du H, Liu J. The Effects of Cigarette Smoke Extract on Ovulation, Oocyte Morphology and Ovarian Gene Expression in Mice. *PLOS ONE.* avr 2014;9(4):e95945.
61. Esinler I, Bayar U, Bozdogan G, Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril.* oct 2005;84(4):932–7.
62. Dumesic DA, Abbott DH. Implications of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) on Oocyte Development. *Semin Reprod Med.* janv 2008;26(1):53.
63. Bruyneel A, Catteau-Jonard S, Decanter C, Clouqueur E, Tomaszewski C, Subtil D, et al. [Polycystic ovary syndrome: what are the obstetrical risks?]. *Gynecol Obstet Fertil.* févr 2014;42(2):104–11.

64. Li HWR, Lee VCY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Cumulative live-birth rate in women with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilisation treatment. *J Assist Reprod Genet.* févr 2014;31(2):205–11.
65. Mikkelsen AL, Lindenberg S. Influence of the dominant follicle on in-vitro maturation of human oocytes: a prospective non-randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2001;3(3):199–204.
66. Ebner T, Moser M, Tews G. Is oocyte morphology prognostic of embryo developmental potential after ICSI? *Reprod Biomed Online.* avr 2006;12(4):507–12.
67. Yu EJ, Ahn H, Lee JM, Jee BC, Kim SH. Fertilization and embryo quality of mature oocytes with specific morphological abnormalities. *Clin Exp Reprod Med.* déc 2015;42(4):156–62.
68. Braga DPAF, Setti AS, Figueira R de CS, Machado RB, Iaconelli A, Borges E. Influence of oocyte dysmorphisms on blastocyst formation and quality. *Fertil Steril.* sept 2013;100(3):748–54.
69. Sauerbrun-Cutler M-T, Vega M, Breborowicz A, Gonzales E, Stein D, Lederman M, et al. Oocyte zona pellucida dysmorphology is associated with diminished in-vitro fertilization success. *J Ovarian Res.* févr 2015;8:5.
70. Serhal PF, Ranieri DM, Kinis A, Marchant S, Davies M, Khadum IM. Oocyte morphology predicts outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 1997;12(6):1267–70.
71. Wilding M, Di Matteo L, D'Andretti S, Montanaro N, Capobianco C, Dale B. An oocyte score for use in assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet.* août 2007;24(8):350–8.
72. Otsuki J, Okada A, Morimoto K, Nagai Y, Kubo H. The relationship between pregnancy outcome and smooth endoplasmic reticulum clusters in MII human oocytes. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2004;19(7):1591–7.
73. Ten J, Mendiola J, Vioque J, de Juan J, Bernabeu R. Donor oocyte dysmorphisms and their influence on fertilization and embryo quality. *Reprod Biomed Online.* janv 2007;14(1):40–8.

74. Setti AS, Figueira RCS, Braga DPAF, Colturato SS, Iaconelli A, Borges E. Relationship between oocyte abnormal morphology and intracytoplasmic sperm injection outcomes: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* déc 2011;159(2):364–70.
75. Balaban B, Ata B, Isiklar A, Yakin K, Urman B. Severe cytoplasmic abnormalities of the oocyte decrease cryosurvival and subsequent embryonic development of cryopreserved embryos. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 2008;23(8):1778–85.
76. Balaban B, Urman B, Sertac A, Alatas C, Aksoy S, Mercan R. Oocyte morphology does not affect fertilization rate, embryo quality and implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 1998;13(12):3431–3.
77. Balaban B, Urman B. Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. *Reprod Biomed Online.* mai 2006;12(5):608–15.
78. De Sutter P, Dozortsev D, Qian C, Dhont M. Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 1996;11(3):595–7.
79. Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH, Strauss JF. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2007;92(2):705–13.
80. Katz-Jaffe MG, McCallie BR, Janesch A, Filipovits JA, Schoolcraft WB, Gardner DK. Blastocysts from patients with polycystic ovaries exhibit altered transcriptome and secretome. *Reprod Biomed Online.* oct 2010;21(4):520–6.
81. Niu Z, Ye Y, Xia L, Feng Y, Zhang A. Follicular fluid cytokine composition and oocyte quality of polycystic ovary syndrome patients with metabolic syndrome undergoing in vitro fertilization. *Cytokine.* mars 2017;91:180–6.
82. Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome *Hum Reprod.* août 2017; 32(8):1716–1722.

**AUTEUR : Nom :** UK

**Prénom :** Audrey

**Date de Soutenance :** 05 Avril 2018

**Titre de la Thèse :** Impact des phénotypes du syndrome des ovaires polykystiques sur la qualité ovocytaire et embryonnaire

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** *Biologie de la Reproduction*

**DES + spécialité :** *Biologie Médicale*

**Mots-clés :** SOPK, phénotype, qualité ovocytaire et embryonnaire, scores morphologiques, ICSI

**RÉSUMÉ :**

**Contexte :** Il est classiquement suspecté une mauvaise qualité ovocytaire et embryonnaire chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Certains phénotypes du SOPK – le phénotype A (ou phénotype complet combinant les 3 critères oligo-anovulation (OA), hyperandrogénie (HA) et ovaires polykystiques (OPK)) et le phénotype B (OA + HA) – sont considérés comme plus sévères avec des taux de grossesses cliniques plus faibles. Notre étude avait pour but de déterminer si certains phénotypes du SOPK étaient associés à des ovocytes ou des embryons de moindre qualité en ICSI (intracytoplasmic sperm injection).

**Méthode :** Etude rétrospective sur l'ensemble des patientes prises en charges de janvier 2009 à décembre 2015 dans notre centre d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Les critères de jugement principal étaient la qualité ovocytaire évaluée sur des critères morphologiques systématiquement relevées lors de la réalisation de l'ICSI (fragmentation du 1er globule polaire, zone pellucide anormale, espace péri-vitellin large, présence de matériel péri-vitellin, forme anormale de l'ovocyte, cytoplasme granuleux, vacuoles intra-cytoplasmiques) et la qualité embryonnaire. La qualité ovocytaire était évaluée via deux scores morphologiques prenant en compte les anomalies sus-citées : l'AOQI (average oocyte quality index) et le MOMS (metaphase II oocyte morphological scoring system), et la qualité embryonnaire via la classification du consensus d'Istanbul.

**Résultats :** L'analyse portait sur 110 patientes SOPK (dont 41 de phénotype A, 31 de phénotype C (HA + OPK), 37 de phénotype D (OPK + OA)), 65 patientes ayant un OPK asymptomatique, et 58 témoins. Le seul cas de phénotype B a été exclu de l'analyse en sous-groupes. Cela représentait 444 cycles avec 3312 ovocytes analysés. Après ajustement, nos résultats montrent que le nombre d'ovocytes recueillis et le nombre d'ovocytes en métaphase II sont significativement plus élevés chez les femmes SOPK et OPK asymptomatiques en comparaison avec le groupe témoin, mais pas entre les phénotypes A, C et D. Aucune différence n'a été retrouvée sur les scores morphologiques ovocytaires AOQI ou MOMS entre les trois groupes (SOPK, OPK asymptomatiques, témoins), ni entre les phénotypes de SOPK. Le pourcentage d'embryons de grade 1 n'était pas significativement différent ni entre les groupes SOPK, OPK et témoins (respectivement 50,6% vs 43,7% vs 48,9% ( $p_{\text{ajusté}} = 0,67$ )), ni entre les phénotypes A, C et D (respectivement 49,8% vs 50,9% vs 51,7% ( $p_{\text{ajusté}} = 0,86$ )).

**Conclusion :** Le SOPK et ses différents phénotypes n'ont pas d'impact sur la morphologie ovocytaire ni sur la qualité embryonnaire en cycles d'ICSI. Les femmes SOPK prises en charge en AMP n'ont pas un moins bon pronostic que des femmes non-SOPK au niveau de la qualité ovocytaire et embryonnaire.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr LABALETTE Myriam

**Assesseurs :** Pr CATTEAU-JONARD Sophie  
Dr LEROY-MARTIN Brigitte

**Directeurs :** Dr BARBOTIN Anne-Laure  
Dr ROBIN Geoffroy