



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact du surpoids et de l'obésité sur la morphologie ovocytaire :  
analyse rétrospective d'une cohorte de plus de 4000 ovocytes**

Présentée et soutenue publiquement le 02 Juin 2020 à 14h00  
Au Pôle Recherche  
**Par Marie-Claire BAILLY**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Florence BOITRELLE**

**Madame le Docteur Anne-Laure BARBOTIN**

**Madame le Docteur Maryse LEROY**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN**

---

## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AMH	Anti Mullerian Hormone
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
AOQI	Average Oocyte Quality Index
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
BMP15	Bone Morphogenetic Protein 15
CCO	Complexe Cumulo-Ovocyttaire
CFA	Compte des Follicules Antraux
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRP	Protéine C Réactive
E2	Estradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FIV	Fécondation In Vitro
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
HMG	Human Menopausal Gonadotropin
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection
IGF-1	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1
IMC	Indice de Masse Corporelle
LH	Luteinizing Hormone
MOMS	Metaphase II Oocyte Morphological Scoring system
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

BAILLY Marie-Claire

PAI	Plasminogen Activator Inhibitor
PN	Pronucléi
REL	Reticulum Endoplasmique Lisse
SA	Semaines d'Aménorrhée
TIGAR	TP53 induced glycolysis and apoptosis regulator
TNF	Tumor Necrosis Factor

## **TABLE DES MATIERES**

RESUME.....	1
INTRODUCTION.....	3
MATERIELS ET METHODES.....	5
1. Population.....	5
2. Bilan d'infertilité.....	6
3. Stimulation ovarienne.....	7
4. Analyse de la morphologie ovocytaire.....	8
5. Analyses statistiques.....	12
RESULTATS.....	15
1. Caractéristiques cliniques et hormonales des patientes.....	15
2. Description des cycles d'ICSI.....	16
3. Comparaison de la morphologie ovocytaire.....	17
4. Comparaison des issues des cycles d'ICSI.....	18
DISCUSSION.....	20
CONCLUSION.....	29
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	30

## **RESUME**

**CONTEXTE** : Le surpoids et l'obésité ont un impact sur la fertilité. Ils ont un impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire mais ils seraient également responsables de modifications au sein du complexe folliculo-ovocytaire. Certaines anomalies morphologiques sont connues comme responsable d'une diminution du taux de fécondation et d'altération du développement embryonnaire donc probablement responsable d'une altération de la qualité ovocytaire. Il reste néanmoins difficile d'évaluer cette possible altération de la qualité ovocytaire. Nous avons réalisé une étude qui vise à évaluer l'impact du surpoids et de l'obésité sur la morphologie ovocytaire.

**METHODE** : Etude rétrospective, monocentrique incluant des couples en parcours d'assistance médicale à la procréation pour infertilité masculine entre janvier 2016 et décembre 2018 au CHU de Lille. Le critère de jugement principal était la morphologie ovocytaire, évaluée par des critères morphologiques (vacuoles intracytoplasmiques, cytoplasme granuleux, premier globule polaire fragmenté, zone pellucide anormale, espace péri-vitellin élargi, matériel péri-vitellin et forme ovocytaire anormale) et par deux scores morphologiques : le score AOQI et le score MOMS. Les critères morphologiques étaient recueillis systématiquement après décoronisation lors de chaque tentative d'ICSI. La comparaison des trois groupes de patientes, sur les paramètres propres aux 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

**RESULTATS** : Nous avons analysé 2659 ovocytes dans le groupe IMC normal, 1148 ovocytes dans le groupe de femmes en surpoids et 522 ovocytes dans le groupe de femmes obèses. Aucune différence concernant la morphologie ovocytaire n'a été constatée entre les 3 groupes, en particulier concernant les scores AOQI et MOMS. Les issues clinico-biologiques des tentatives d'ICSI étaient comparables entre les 3 groupes.

**CONCLUSION** : Dans cette étude, l'obésité et le surpoids ne sont pas associés à des modifications de la morphologie ovocytaire en ICSI en comparaison à des femmes présentant un IMC normal. Ainsi, l'analyse de la morphologie ovocytaire n'est pas un paramètre pertinent pour évaluer l'impact de l'obésité sur la qualité ovocytaire, qui a par ailleurs été démontré expérimentalement.

## **INTRODUCTION**

Selon l'OMS, en 2016, 15% des femmes étaient obèses et 40% en surpoids (1). En France, la prévalence de l'obésité ne cesse de croître selon l'étude Obépi-Roche de 2012 (2,3).

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un facteur de risque de nombreuses pathologies (métaboliques, cardiovasculaires, carcinologiques...). L'obésité est également responsable de complications obstétricales comme les fausses couches précoces et tardives (4-7), le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie (8,9). Mais le surpoids et surtout l'obésité ont également un impact sur la fertilité. Ils peuvent induire ou aggraver des troubles de l'ovulation (10) mais aussi être responsable d'une augmentation du délai à concevoir comparativement aux femmes de poids normal, même chez les patientes ayant des cycles menstruels réguliers (11). Récemment, Sermondade et al. ont également mis en évidence une diminution des chances de grossesse clinique et de naissance vivante en FIV chez les femmes obèses (12).

En effet, l'obésité augmenterait la concentration de facteurs inflammatoires, mais aussi une augmentation du stress oxydatif au sein des follicules. Une des conséquences potentielles serait une possible altération du développement ovocytaire (13). En outre, l'obésité induirait une modification de concentration de certaines adipokines comme la leptine, l'adiponectine mais aussi Interleukine-6, le PAI de type 1 et de certains TNF. Ces modifications de concentration entraînent un hyperinsulinisme et une insulino-résistance, et ont un effet direct sur les cellules de la

granulosa et de la thèque responsable de troubles de la folliculogenèse mais sont également responsables de modification sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (13–16).

Les moyens d'évaluer cette hypothétique altération de la qualité ovocytaire chez les femmes obèses sont très complexes, difficilement utilisables en routine en Biologie de la Reproduction et même sujets à controverses (17). Pour certains auteurs, l'évaluation de la morphologie ovocytaire pourrait être un marqueur non invasif pouvant potentiellement être un reflet de la qualité ovocytaire.

En effet, certaines anomalies morphologiques pourraient être associées à un pronostic reproductif plus défavorable (immaturité du cytoplasme ovocytaire, diminution du taux de fécondation, altération du développement embryonnaire précoce) (18,19).

Des altérations des fuseaux méiotiques et de la fonction mitochondriale ainsi que les anomalies du réticulum endoplasmique résultantes de l'obésité ont été évoquées comme pouvant être également des facteurs physiopathologiques pouvant altérer la qualité des ovocytes (17). Néanmoins, les méthodes mises en œuvre pour évaluer ces altérations ovocytaires associées à l'obésité sont difficiles à mettre en œuvre en routine.

Dans ce contexte, nous pouvons nous demander si l'analyse morphologique des ovocytes, chez les patientes obèses, pourrait être un bon reflet d'altération de leur qualité.

C'est pourquoi, nous avons réalisé cette étude pour évaluer l'impact éventuel du surpoids et de l'obésité sur la morphologie ovocytaire et donc de déterminer si cette dernière est un marqueur indirect pertinent des altérations de la qualité ovocytaire qui ont été démontrées expérimentalement chez ces patientes.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **1. Population**

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique incluant des couples en parcours d'assistance médicale à la procréation pour infertilité masculine et qui ont bénéficié d'une ou plusieurs tentatives de fécondation in vitro avec micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI) dans le service d'assistance médicale à la procréation du CHU de Lille entre janvier 2016 et décembre 2018.

Cette étude repose sur 618 cycles de FIV-ICSI correspondants à un total de 4337 ovocytes en métaphase II dont la morphologie a été analysée.

Les données ont été recueillies à partir du logiciel J-FIV8 (RD services, Langlade, France) et du dossier médical des patientes.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : femmes ayant un âge supérieur ou égal à 37 ans, endométriose, syndrome des ovaires polykystiques défini selon les critères de Rotterdam modifiés (20,21), cycles d'ICSI avec don de gamètes, les tentatives de FIV-ICSI en cycle semi-naturel ainsi que les FIV-ICSI réalisées avec des spermatozoïdes extraits chirurgicalement ou avec des spermatozoïdes éjaculés cryopréservés.

La population étudiée a été divisée en trois groupes selon l'IMC de la femme lors de la tentative :

- Les patientes ayant un poids normal, avec un IMC inférieur ou égal à 24 kg/m<sup>2</sup>
- Les patientes en surpoids, avec un IMC compris entre 25 et 29 kg/m<sup>2</sup>
- Les patientes ayant une obésité, avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>

## **2. Bilan d'infertilité**

Chaque patiente bénéficiait d'un bilan hormonal et d'une échographie pelvienne réalisés dans le service de gynécologie-endocrinienne du CHU de Lille.

Le bilan hormonal, réalisé entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour du cycle, consistait au minimum en un dosage d'Estradiol (E2), de Follicle Stimulating Hormone (FSH), de Luteinizing Hormone (LH) et d'Hormone anti-müllérienne (AMH) selon la technique de dosage CLIA, DXi, Beckman Carlter (22).

L'évaluation de la perméabilité tubaire était réalisée soit, le plus souvent, par hystérosalpingographie soit, en cas d'antécédents évocateurs ou de signes d'appels échographiques, par une épreuve au bleu de méthylène réalisée au cours d'une coelioscopie (23,24).

Le bilan masculin consistait en la réalisation d'au moins deux spermogrammes avec spermocytogramme, spermoculture et test de migration survie réalisés dans le laboratoire de spermiologie du CHU de Lille (23–25).

Compte-tenu des altérations spermatiques, tous les patients ont bénéficié d'un bilan andrologique clinique complet puis d'explorations paracliniques (bilan hormonal, échographie scrotale et éventuellement endorectale, bilan cytogénétique avec au minimum un caryotype constitutionnel en résolution standard (24,25).

### 3. Stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne était réalisée soit par un protocole antagoniste soit par un protocole agoniste long.

Les patientes recevaient quotidiennement une dose de FSH (recombinante ou urinaire), d'HMG (Human Menopausal Gonadotropin) ou d'une FSH et LH recombinantes. La dose initiale était déterminée en fonction de l'âge de la patiente, de l'IMC, du taux d'AMH et du CFA.

Le monitoring de l'ovulation couplait un bilan hormonal (estradiol, LH et progestérone) et une échographie pelvienne par voie vaginale.

Lorsque le bilan hormonal et l'aspect échographique indiquaient une maturation folliculaire satisfaisante (au moins 3 follicules  $\geq$  17mm), le déclenchement de l'ovulation était réalisé par injection de 250 $\mu$ g d'hCG (Human Chorionic Gonadotropin) recombinante (Ovitrelle®) ou par agoniste de la GnRH (Decapeptyl® 0,2mg).

La ponction ovocytaire échoguidée était réalisée sous neuroleptanalgie 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par aspiration à la seringue par voie trans-vaginale.

#### 4. Analyse de la morphologie ovocytaire

Après récupération des complexes cumulo-ovocytaires (CCO) lors de l'étape de lecture de la ponction sous contrôle d'une loupe binoculaire microscope, les CCO sont ensuite soumis à une décoronisation enzymatique à l'aide de hyaluronidase à la concentration de 80 UI/ml (Hyaluronidase, FertiPro®, Berneem, Belgique) et mécanique par l'utilisation d'une micropipette (Stripper, Origio®, Danemark). La décoronisation a pour objectif de détacher les cellules du cumulus et de la corona radiata.

L'évaluation de la morphologie ovocytaire est réalisée après décoronisation au moment de la procédure d'injection. Les ovocytes matures en métaphase II, (ayant expulsé le 1<sup>er</sup> globule polaire), sont systématiquement observés à l'objectif 20x à l'aide d'un microscope inversé (Leica DMIRB, Leica Microsystems®, Allemagne) et les anomalies suivantes étaient systématiquement répertoriées (certains ovocytes pouvaient même présenter plusieurs anomalies à la fois) :

- anomalies intracytoplasmiques : la présence de granulation intracytoplasmique trop importante ou centralisée ou la visualisation de vacuoles intracytoplasmique

- anomalies extracytoplasmiques : fragmentation du premier globule polaire, une zone pellucide anormalement épaisse ou fine, un espace péri-vitellin élargi, la présence de matériel péri-vitellin ou une anomalie de la forme ovocytaire.

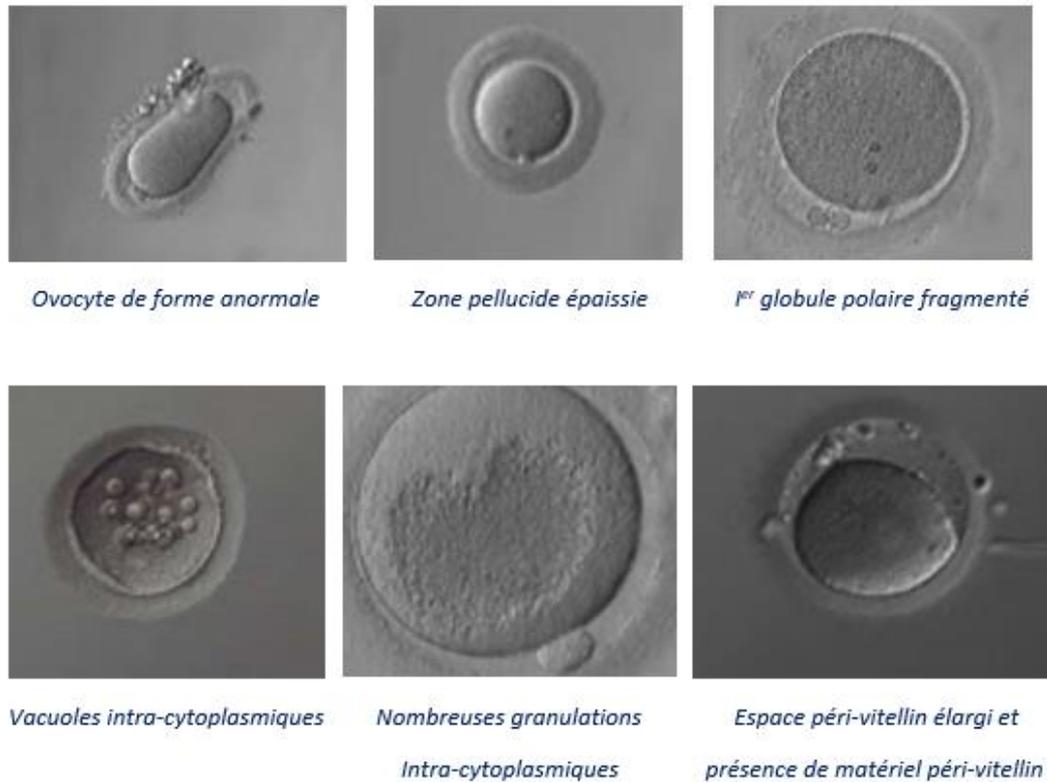


Figure 1: Photographies d'ovocytes présentant des anomalies intra- et extra-cytoplasmiques issues de Rienzi et al., 2012

Deux scores d'évaluation de la morphologie ovocytaire ont également été calculés dans cette étude : le score MOMS (metaphase II oocyte morphological scoring system) (18) et le score AOQI (average oocyte quality index) (26). Le score MOMS applique un coefficient différent sur 5 anomalies ovocytaires selon leur impact sur le taux de fécondation, la morphologie des pronucléaires et la qualité embryonnaire.

	<b>Points</b>
<b>Caractéristiques extracytoplasmiques</b>	
Corps polaire I anormal	2.0
Grand espace périvitellin	1.4
<b>Caractéristiques cytoplasmiques</b>	
Cytoplasme granulaire	1.4
Zone granulaire située au centre	2.7
Vacuoles	2.1

*Figure 2: Score MOMS issu de Rienzi et al., 2008*

Le score AOQI correspond au ratio entre la somme des anomalies intra- et extra-cytoplasmique observées sur le nombre total d'ovocyte en métaphase II.

Les ovocytes ayant un réticulum endoplasmique lisse et les ovocytes de tailles géantes ont été exclus de notre analyse de manière à respecter les recommandations internationales (19).

Les ovocytes en métaphase II ont ensuite été micro-injectés puis placés dans un milieu de culture embryonnaire pendant 2 à 5 jours à 37°C sous 5-6% de CO<sub>2</sub> (Global + HSA supplémenté en sérum albumine humaine puis Global total, LifeGlobal®, Belgique de 2018 à 2019) La cinétique de développement et la morphologie embryonnaire ont été évaluées régulièrement par les biologistes (19).

L'évaluation de la fécondation était effectuée entre 16 à 18 heures après l'ICSI. Une fécondation normale correspond à la visualisation de 2 pronuclei (PN) visibles et de 2 globules polaires. La qualité embryonnaire a été analysée au 2<sup>ème</sup> ou au 3<sup>ème</sup> jour de leur évolution par l'évaluation de la cinétique de clivage des blastomères et du taux de fragmentation.

Les embryons de Grade 1 étaient transférés au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour de culture (certains de ces embryons seront transférés au 5<sup>e</sup> jour de culture dans certaines situations soit déterminées au préalable par l'équipe médicale soit déterminées par le biologiste lors de l'évaluation de la cinétique embryonnaire).

Les embryons de Grade 1 surnuméraires étaient vitrifiés puis replacés lors d'un cycle ultérieur.

La vitrification embryonnaire a été réalisée à l'aide de solution contenant des concentrations progressives de propanediol et d'éthylène glycol (Vitri 1<sup>™</sup> Cleave, Vitri 2<sup>™</sup> Cleave puis Vitri 3<sup>™</sup> Cleave) à 37°C en air ambiant, sous hotte. Puis les embryons ont été conservés à -196°C dans de l'azote liquide.

Le transfert embryonnaire était réalisé, au laboratoire de biologie de la reproduction, par un médecin de notre service, à l'aide d'un cathéter souple, (Elliocath®, Ellios Bio Tek, Paris, France) sous contrôle échographique.

Les patientes bénéficiaient d'un soutien de phase lutéale par progestérone naturelle 600mg par jour, par voie vaginale ou par dydrogestérone 30mg par jour, par voie orale en trois prises, débutée le soir du transfert embryonnaire.

Le transfert des embryons surnuméraires vitrifiés était réalisé après préparation endométriale par trois protocoles d'efficacité équivalente : en cycle spontané, en cycle pauci-stimulé ou en cycle artificiel. Le choix du protocole était fait selon le souhait de la patiente mais également selon certaines circonstances médicales.

Les patientes réalisaient un hCG plasmatique 14 jours après la ponction ovocytaire et une échographie pelvienne était réalisée entre 6 SA et 8 SA si ce dernier était positif.

La grossesse clinique était définie par la visualisation d'un sac gestationnel et d'un embryon ayant une activité cardiaque lors de l'échographie.

La grossesse évolutive était définie par une grossesse évoluant au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

La naissance vivante était définie par l'accouchement d'un enfant vivant au-delà de 24 SA.

La fausse couche spontanée précoce était définie par l'arrêt de l'évolution de la grossesse au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

## **5. Analyses statistiques**

Les paramètres qualitatifs 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 ( $IMC < 25$ ,  $25 \leq IMC < 30$ ,  $IMC \geq 30$ ) 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 post hoc ont été réalisés en cas de résultat significatif afin de distinguer les groupes significativement différents.

La comparaison des trois groupes de patientes sur les paramètres propres aux cycles a été réalisée par un modèle linéaire mixte pour les variables quantitatives (Nombre de jour de stimulation, Dose totale de FSH et le taux d'estradiol au déclenchement) avec un effet aléatoire « patiente » afin de prendre en compte la corrélation entre les différents cycles d'une même patiente. Les autres variables ont été analysées par un modèle d'équation d'estimation généralisée (GEE) pour tenir compte de la corrélation des cycles d'une même patiente. Une distribution binomiale négative et une fonction de lien logit (modèle GEE 1) ont été utilisées pour les modèles dont les variables dépendantes étaient : le nombre de follicules supérieurs à 15mm, le nombre total d'ovocytes ponctionnés, et le nombre d'ovocytes MII injectés. Une distribution binomiale et une fonction de lien logit (modèle GEE 2) ont été utilisées pour le type de stimulation, le type de déclenchement, le type de produit de stimulation et le nombre de jours de culture.

La comparaison des trois groupes de patientes sur la présence/absence d'anomalie par ovocyte a été réalisée par le modèle GEE 2. Le nombre d'anomalies total par ovocyte et le nombre d'ovocytes normaux par cycle a été comparé par le modèle GEE 1. Le score AOQI par cycle a été comparé entre les 3 groupes de patientes par un modèle mixte avec effet aléatoire « patiente ». Le score MOMS par ovocyte a été comparé par un test de Kruskal Wallis à cause de la distribution non gaussienne des résidus du modèle mixte.

Les paramètres d'issue de stimulation ont été comparés entre les 3 groupes par le modèle GEE 1 (nombre de zygotes, nombre d'embryons obtenus, nombre d'embryons de grade 1, taux cumulé de fausses couches, taux cumulé de grossesses cliniques, taux cumulé d'accouchement par cycle). Le taux de fécondation a été

comparé par le modèle GEE 1 avec le nombre de zygotes en variable dépendante et le nombre d'ovocytes M2 injectés comme variable offset.

Les analyses ont été ajustées sur l'âge de la femme, le statut tabagique de la femme, la dose totale de FSH, le rang de la tentative et l'AMH pour les variables suivantes : nombre de follicules supérieurs à 15mm, nombre d'ovocytes ponctionnés, nombre d'ovocytes MII injectés, nombre de zygotes, nombre d'embryons obtenus.

Les analyses ont été ajustées sur l'âge de la femme, le statut tabagique de la femme, la dose totale de FSH et le rang de la tentative pour les variables suivantes : les paramètres de morphologie ovocytaire exceptés le nombre d'ovocytes normaux et le score MOMS, le nombre d'embryons de grade 1, le taux cumulé de fausses couches, grossesses cliniques et accouchement.

## RESULTATS

### 1. Caractéristiques cliniques et hormonales des patientes

Dans cette étude, 438 patientes ont été incluses, 262 patientes étaient de poids normal, 110 patientes en surpoids et 66 patientes en obésité.

Les données cliniques et hormonales des patientes incluses sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et hormonales des patientes de poids normal, en surpoids et obèses**

	IMC normal	Surpoids	Obésité	P
<i>n</i> <sub>patientes</sub>	262	110	66	
IMC femme (kg/m <sup>2</sup> )	21,38 (2,03)	26,82 (1,54)	32,58 (2,63)	/
Age femme (années)	30,5 ± 3,5	29,9 ± 3,6	31,5 ± 3,1	<b>0,015<sup>a</sup></b>
Tabagisme, n (%)	33 (13,4)	9 (8,7)	5 (7,9)	0,3
Taux de FSH (UI/L)	6,0 ± 1,7	5,8 ± 1,7	5,7 ± 1,7	0,21
Taux de LH (UI/L)	4,7 ± 2,1	5,0 ± 7,1	3,4 ± 1,5	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Taux d'estradiol (pg/mL)	39,7 ± 17,8	40,8 ± 21,0	34,8 ± 11,5	0,1
Taux d'AMH (pmol/mL)	24,7 ± 16,1	26,5 ± 18,4	22,0 ± 12,9	0,44

Les valeurs sont présentées par la moyenne et l'écart-type sauf indication contraire.

L'IMC est présenté par la moyenne et la déviation standard.

<sup>a</sup> Patientes obèses différentes des patientes en surpoids et de poids normal ( $p < 0.05$ )

Les patientes obèses avaient un âge significativement plus élevé que les patientes de poids normal ou en surpoids. Elles avaient également un taux de LH significativement inférieur aux patientes non obèses.

## 2. Description des cycles d'ICSI

618 cycles d'ICSI ont été analysés, 364 cycles dans le groupe avec un IMC normal, 168 cycles dans le groupe en surpoids et 86 cycles dans le groupe en obésité.

La comparaison des caractéristiques des tentatives des cycles d'ICSI est présentée dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Données cliniques et biologiques des tentatives d'ICSI chez les patientes ayant un IMC normal, en surpoids et obèses.**

	n <sub>cycles</sub>	IMC normal 364	Surpoids 168	Obésité 86	P	P <sub>ajusté</sub>
Protocole de stimulation agoniste n (%) versus antagoniste		162 (44,51)	73 (43,45)	48 (55,81)	0,15	—
Produit de stimulation FSH seule n (%) versus FSH associée à de la LH		276 (76,88)	120 (74,53)	63 (73,26)	0,71	—
Nombre de jours de stimulation		11,03 ± 2,05	11,4 ± 1,93	11,48 ± 1,68	0,13	—
Dose totale de FSH (UI)		2381 ± 1406	2461 ± 1312	2893 ± 1369	<b>0,01<sup>a</sup></b>	—
Taux d'estradiol le jour du déclenchement de l'ovulation (pg/mL)		2229 ± 1091	2129 ± 995	2169 ± 1146	0,6	—
Nombre de follicule supérieur à 15 mm en échographie le jour du déclenchement de l'ovulation		9,14 ± 4,22	8,97 ± 3,83	9,26 ± 3,6	0,98	0,44
Produit de déclenchement hCG recombinante n (%) versus agoniste de la GnRH		350 (97,49)	162 (98,78)	80 (95,24)	0,27	—
Nombre total d'ovocytes ponctionnés		10,68 ± 5,8	10,69 ± 5,6	9,63 ± 5,47	0,23	0,75
Nombre total d'ovocyte M2		7,3 ± 4,62	6,83 ± 4,4	6,07 ± 4,05	<b>0,026<sup>b</sup></b>	0,11

Les valeurs sont présentées par la moyenne et la déviation standard sauf indication contraire.

L'ajustement a été réalisé sur l'âge de la femme, le statut tabagique, le rang de la tentative, la dose totale de FSH utilisée lors de la stimulation et le taux d'AMH.

<sup>a</sup> Patientes obèses différentes des patientes de poids normaux et en surpoids.

<sup>b</sup> Patientes obèses différentes des patientes de poids normaux.

La dose totale de FSH utilisée était significativement supérieure chez les patientes obèses par rapport aux patientes de poids normal et en surpoids ( $p= 0,01$ ). Il n'y avait aucune différence entre les trois groupes sur les autres données clinico-biologiques des tentatives d'ICSI.

### **3. Comparaison de la morphologie ovocytaire**

Au total, nous avons analysé 4329 ovocytes, 2659 ovocytes chez les patientes ayant un IMC normal, 1148 chez les patientes en surpoids et 522 chez les patientes obèses.

La comparaison de la morphologie ovocytaire en fonction de l'IMC est présentée dans le tableau 3.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes concernant les anomalies intra- et extra-cytoplasmiques évaluées dans notre étude. Les patientes obèses et en surpoids ne présentaient pas plus d'anomalies morphologiques que les patientes de poids normal. On ne retrouve également aucune différence sur le nombre d'ovocytes normaux, le nombre d'anomalies par ovocyte et les scores morphologiques MOMS et AOQI entre les trois groupes.

**Tableau 3 : Comparaison de la morphologie ovocytaire**

	IMC normal	Surpoids	Obésité	p	p <sub>ajusté</sub>
n <sub>ovo M2</sub>	2659	1148	522		
Nombre d'ovocytes normaux *	1,96 (2,22)	1,90 (2,21)	1,76 (1,99)	0,78	0,95
Nombre d'anomalies par ovocyte*	1,08 (0,85)	1,03 (0,82)	1,14 (0,94)	0,27	0,41
GP1 fragmenté	1573 (59,16)	671 (48,45)	270 (51,72)	0,15	0,26
ZP anormale	64 (2,41)	26 (2,26)	5 (0,96)	0,13	0,07
EPV large	294 (11,06)	114 (9,93)	92 (17,62)	0,1	0,16
Matériel péri-vitellin	571 (21,47)	244 (21,25)	158 (30,27)	0,06	0,09
Forme ovocyte anormale	65 (2,44)	16 (1,39)	9 (1,72)	0,34	0,13
Cytoplasme granuleux	272 (10,23)	92 (8,01)	53 (10,15)	0,51	0,32
Vacuoles intra-cytoplasmiques	33 (1,24)	18 (1,57)	12 (2,30)	0,48	0,59
Score AOQI, médiane [Q1-Q3]	1 [0,75-1,40]	1 [0,67-1,33]	1 [0,67-1,67]	0,14	0,25
Score MOMS, médiane [Q1-Q3]	2 [0-2]	2 [0-2]	2 [0-2]	0,34	NA

Les valeurs sont présentées par leur effectif et leur pourcentage, sauf indication contraire.

\* Les valeurs sont présentées par leur moyenne et leur déviation standard.

L'ajustement a été réalisé sur l'âge de la femme, le statut tabagique, le rang de la tentative et la dose totale de FSH utilisée lors de la stimulation.

#### 4. Comparaison des issues des cycles d'ICSI

Au total, sur les 364 cycles initiés, 310 cycles ont permis le transfert d'au moins un embryon dans le groupe avec IMC normal, 140 cycles sur les 168 initiés dans le groupe en surpoids et 69 sur les 86 initiés dans le groupe obèse.

La comparaison des issues des tentatives d'ICSI est présentée dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Comparaison des issues de tentatives**

	n <sub>cycles</sub>	IMC normal 364	Surpoids 168	Obésité 86	p	p <sub>ajusté</sub>
Taux de fécondation		0,61 ± 0,25	0,60 ± 0,26	0,63 ± 0,28	0,89	0,80
Nombre de Zygotes		4,41 ± 3,25	4,2 ± 3,13	3,77 ± 2,97	0,12	0,25
Nombre d'embryons obtenus		4,25 ± 3,13	4,08 ± 3,1	3,62 ± 2,9	0,13	0,3
Nombre d'embryons de grade 1		2,72 ± 2,1	2,68 ± 1,69	2,57 ± 1,75	0,76	0,91
Taux cumulé de grossesse clinique, n/n <sub>TSP</sub> (%)		178/310 (57,42)	84/140 (60,0)	40/69 (57,97)	0,89	0,65
Taux cumulé de fausse couche, n/n <sub>TSP</sub> (%)		46/310 (14,84)	20/140 (14,29)	13/69 (18,84)	0,67	0,69
Taux cumulé d'accouchement n/n <sub>TSP</sub> (%)		138/310 (44,51)	74/140 (52,86)	30/69 (43,48)	0,28	0,29

Les valeurs sont présentées par la moyenne et la déviation standard sauf indication contraire.

L'ajustement a été réalisé sur l'âge de la femme, le statut tabagique, le rang de la tentative, la dose totale de FSH utilisée lors de la stimulation et le taux d'AMH pour le nombre de zygote et le nombre d'embryons obtenus.

L'ajustement a été réalisé sur l'âge de la femme, le statut tabagique, le rang de la tentative et la dose totale de FSH utilisée lors de la stimulation pour le taux de fécondation, le nombre d'embryons de grade 1, le taux cumulé de grossesse clinique, le taux cumulé de fausse couche et le taux cumulé d'accouchement.

Les femmes de poids normal, en surpoids et obèses, ont des taux cumulés de grossesse clinique, de fausse couche spontanée précoce et d'accouchement d'enfant vivant qui ne sont pas différents entre les groupes.

## **DISCUSSION**

Dans notre étude, les patientes étaient comparables dans les trois groupes hormis sur l'âge et le taux de LH en phase folliculaire précoce.

Les patientes obèses avaient un taux de LH significativement plus bas que les femmes de poids normal et en surpoids ce qui est concordant avec la littérature (27,28). En effet, l'obésité abdominale est responsable d'un hyperinsulinisme entraînant une augmentation de la biosynthèse des androgènes ovariens. Or, les androgènes sont aromatisés en estrogènes dans le tissu adipeux périphérique. Cette augmentation de la concentration en estrogènes entraîne un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (13). L'augmentation de la concentration de leptine, chez les patientes obèses, pourrait également agir par l'intermédiaire de médiateurs neuronaux sur le rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (16).

Les patientes obèses étaient plus âgées que les patientes de poids normal ou en surpoids, c'est pourquoi toutes les analyses statistiques réalisées ont été ajustées en fonction de l'âge.

Au cours de la stimulation ovarienne, les patientes obèses recevaient une dose plus importante de FSH comparativement aux femmes de poids normal et en surpoids ; cela est justifié par le fait que la dose de FSH utilisée lors de la stimulation est déterminée en fonction du taux d'AMH et de l'IMC de la patiente. En effet, de nombreuses études ont prouvé que les patientes obèses devaient recevoir une dose de FSH supérieure pour obtenir une réponse satisfaisante à la stimulation ovarienne comparativement aux femmes de poids normal (5,29–31).

L'objectif de notre étude était de comparer la morphologie ovocytaire en fonction de l'IMC des patientes. Nous n'avons retrouvé aucune différence sur la morphologie ovocytaire pour chaque critère morphologique pris individuellement chez les patientes de poids normal, en surpoids ou obèses.

Le score MOMS proposé par Rienzi et al. et appliquant un coefficient différent aux anomalies intra- et extra-cytoplasmiques en fonction du degré de leur impact sur les issues de tentatives, n'était pas différent entre les trois groupes (18). Le score AOQI, proposé par Sigala et al. et qui prend en compte de manière égale toutes les anomalies morphologiques étudiées, est comparable entre les 3 groupes (26).

Actuellement très peu d'études ont comparé la morphologie ovocytaire en fonction de l'IMC des patientes. L'étude prospective de Atzmon et al. visant à évaluer les effets de l'IMC sur le diamètre des ovocytes en ICSI, réalisée à partir de 387 ovocytes en métaphase II, retrouve une proportion d'ovocytes de plus petite taille chez les patientes obèses en comparaison aux patientes de poids normal (32). Cette augmentation du nombre de petits ovocytes pourrait être associée à une altération de la qualité embryonnaire selon l'étude prospective de Lazzaroni et al. réalisée sur 594 ovocytes en métaphase II, comparant la morphologie ovocytaire à la morphologie embryonnaire à J3 au cours de tentatives d'ICSI (33).

On peut penser qu'un ovocyte présentant plusieurs anomalies morphologiques est un ovocyte de mauvaise qualité. En effet, un espace péri-vitellin large, pouvant être le reflet d'une sur-maturité des ovocytes, affecte les taux de fécondation et la morphologie des pronucléi (18). A l'inverse, la présence de granulations intracytoplasmiques, notamment centrale, pourrait être un reflet d'une immaturité

ovocytaire et entraîne une atteinte de la morphologie des pronucléi et de la qualité embryonnaire (18).

Les ovocytes de taille géante sont porteurs d'anomalies chromosomiques (19). Selon le consensus ESHRE d'Istanbul de 2015, les ovocytes au sein desquels on observe des agrégats de réticulum endoplasmique lisse (REL) ne devraient pas être utilisés en FIV car ils seraient associés à une augmentation de la mortalité fœtale et néonatale (19). Néanmoins, plus récemment, la méta-analyse de Ferreux et al. visant à évaluer l'impact des ovocytes contenant du REL sur les résultats cliniques et néonataux, remet en question ce postulat (34). En effet dans cette méta-analyse, il semblerait que le développement embryonnaire et les taux de grossesse ne seraient pas différents entre les ovocytes contenant du REL comparativement aux ovocytes sans REL et que l'association, entre présence de REL et malformations fœtales, ne serait pas clairement établie (34).

De nombreuses études rapportent que l'obésité altère la qualité ovocytaire mais les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore clairement définis.

La qualité ovocytaire résulte en partie des propriétés intrinsèques de l'ovocyte.

Les preuves de l'altération du fuseau méiotique et de l'activité mitochondriale dans l'ovocyte due à l'obésité ont été établies (17,35–39). Chez les souris ayant un régime riche en graisse, il a été observé des modifications morphologiques des mitochondries qui ont moins de crêtes, plus de vacuoles et un gonflement accru (36). Le taux intracytoplasmique de citrate était significativement inférieur chez les souris bénéficiant d'un régime riche en graisse. Cette constatation biochimique constituerait un marqueur de dysfonction des mitochondries ovocytaires. Par ailleurs, une augmentation de la réplication de l'ADN mitochondrial a été observée dans ce même

groupe de souris. Selon les auteurs, ce dernier processus pourrait être « adaptatif » pour compenser la dysfonction mitochondriale (36). Les ovocytes de ces souris ayant un régime riche en graisse, présentaient également des défauts méiotiques avec des fuseaux de microtubules déformés ou fragmentés, pouvant conduire à des anomalies de ségrégation (36). Ces anomalies chez la souris ont également été observées dans l'espèce humaine. Ainsi, dans une étude prospective consistant à analyser par des techniques d'immunofluorescence le cytosquelette de 276 ovocytes ne portant aucun pronucléus à J1 de la mise en fécondation ou de l'ICSI, Machtinger et al. a mis en évidence une prévalence élevée d'anomalies du fuseau méiotique ovocytaire et/ou d'anomalies d'alignement des chromosomes au niveau de la plaque métaphasique chez les femmes obèses (38).

Les modifications dans la méthylation de la cytosine de l'ADN dans les ovocytes de souris obèses ont été décrites par Hou et al. (39). L'obésité influencerait négativement la maturation des ovocytes par réduction de l'expression de la protéine TIGAR. Ce dernier processus entrainerait un excès de dérivés réactifs de l'oxygène produit dans les mitochondries responsable d'un stress oxydatif (40). Le taux de dérivés réactifs de l'oxygène, qui jouent un rôle dans la maturation ovocytaire, serait significativement plus élevé dans les follicules dont dérivent des embryons de mauvaise qualité (41). Dans l'étude prospective de Sohrabi et al. qui étudie l'impact d'un régime riche en graisse sur la maturation et la qualité des ovocytes chez 80 souris, il a été retrouvé une augmentation significative de l'expression de l'ARNm de BMP15 (facteur de croissance et anti-apoptotique essentiel au processus de la folliculogénèse) et de l'expression des récepteurs à la leptine dans les ovocytes en métaphase 2 (42). Dans l'étude de Bartolacci et al. qui étudie l'effet de l'IMC sur les paramètres morfo-cinétiques de plus de 7000 embryons humains par la technologie

time-lapse, le développement embryonnaire était significativement plus lent chez les patientes obèses et en surpoids comparativement aux patientes de poids normal (43). Ce dernier résultat est contradictoire avec l'étude de Bellver et al. qui a étudié la dynamique embryonnaire par technologie time-lapse sur plus de 400 embryons. Les auteurs de ce travail ne retrouvaient pas d'effet délétère de l'obésité sur la morphocinétique des embryons (44).

La qualité ovocytaire peut également être influencée par d'autres structures environnementales comme le liquide folliculaire et les cellules du complexe cumulo-ovocytaire. Il existe une communication étroite entre l'ovocyte et les cellules du cumulus. Ces cellules sont reliées à l'ovocyte par des jonctions perméables (ou gap junction) constituées de connexines permettant le transfert d'ions, nucléotides, métabolites, acides aminés et de transcrits d'ARN (45). Mais il existe également d'autres voies de communication comme les signaux par contact direct, les interactions ligand-récepteur et les voies de signalisation paracrine (46). Toutes ces voies de communication permettent la croissance et la maturation ovocytaire.

L'étude prospective de Valckx et al. a mis en évidence une concentration différente en CRP, insuline, triglycérides et IGF-1 chez les patientes obèses dans le liquide folliculaire en comparaison aux femmes non obèses (47). L'étude de Robker et al., dont l'objectif était de déterminer s'il existait des altérations de l'environnement folliculaire pré-ovulatoire pouvant influencer le développement ovocytaire, réalisée chez 96 femmes consultant dans un service de médecine de la reproduction, retrouvait également cette modification de composition du liquide folliculaire et mettait en évidence une modification de gène dans les cellules du cumulus et de la granulosa pouvant être responsable d'altération de la stéroïdogénèse ovarienne (48). Dans l'étude de Sessions-Bresnaton et al., réalisée chez 16 juments, séparées en 2

groupes : 8 juments dans le groupe « obèse » et 8 dans le groupe témoin, visant à évaluer l'impact de l'obésité sur le follicule pré-ovulatoire et sur l'empreinte lipidique des ovocytes, retrouve des altérations de l'expression de certains gènes de la granulosa responsables de l'homéostasie lipidique, de la fonction mitochondriale et du stress oxydatif chez les juments obèses (49).

L'hyperinsulinisme compensatoire, dans les situations d'obésité androïde avec insulino-résistance, stimule la stéroïdogenèse ovarienne en interagissant avec ses propres récepteurs et avec les récepteurs de l'IGF-1 (14). L'augmentation de la leptine dans l'obésité est responsable d'un effet inhibiteur direct sur les cellules de la granulosa et de la thèque ce qui interfère avec le développement du follicule dominant et la maturation ovocytaire (14).

L'étude prospective de Mirabi et al. réalisée sur 105 femmes infertiles de moins de 38 ans bénéficiant d'une ICSI, évaluant l'effet des acides gras du liquide folliculaire sur le nombre et la qualité des ovocytes, démontre quant à elle que la composition en acides gras dans le liquide folliculaire n'était pas différente en fonction de l'IMC (50) ce qui était concordant avec d'autres études réalisées antérieurement (47).

Ainsi, d'après notre étude, même si toutes les données expérimentales précédemment développées semblent indiquer que la diminution de la fertilité serait au moins en partie liée à une altération de la qualité ovocytaire, l'analyse de la morphologie ovocytaire en ICSI n'en serait pas un bon reflet.

Dans notre population, nous ne retrouvons aucune différence sur le nombre d'embryon de grade 1 et le taux de fécondation entre les trois groupes. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant le taux de grossesse clinique, de fausse couche spontanée précoce et de naissance vivante chez les femmes obèses par rapport aux femmes ayant un IMC normal ce qui est contradictoire avec un certain

nombre de données de la littérature. En effet dans l'étude de Provost et al. analysant l'effet de l'IMC sur les résultats de FIV, réalisée sur 239 127 cycles, plus l'IMC augmente, plus le taux d'implantation, le taux de grossesse clinique et le taux de naissance vivante diminuent et plus le taux de fausse couche spontanée précoce augmente (51). Ces résultats sont concordants avec la méta-analyse de Sermondade et al. réalisée à partir de 682 532 cycles, visant à évaluer l'association de l'obésité avec la probabilité de naissance vivante en FIV, retrouvant un impact significativement négatif de l'obésité sur le taux de naissance vivante  $RR=0,85$  (0,82-0,87) (12). L'étude de Kudesia et al., réalisée chez 51 198 femmes, qui avait pour but d'évaluer la relation entre l'IMC et les résultats en FIV, retrouve également une diminution des chances de grossesse clinique chez les patientes obèses (52).

Mais l'objectif principal de notre étude n'était pas d'évaluer les chances de grossesse clinique et de naissance vivante après ICSI mais d'évaluer la morphologie ovocytaire en fonction de l'IMC. De plus, ces résultats sont probablement dus au nombre limité de cycles étudiés dans notre étude et aux critères de prise en charge en FIV dans notre centre. En effet, une perte de poids d'au moins 5 à 10% du poids initial est systématiquement demandée chez toutes les patientes obèses conformément aux recommandations proposées par certains auteurs (53,54). En effet, toutes les patientes obèses bénéficient d'une prise en charge nutritionnelle et métabolique active avant d'initier leur parcours en AMP ce qui pourrait donc également influencer nos résultats.

Il semblerait plus raisonnable d'adapter l'objectif de perte de poids en fonction de l'étiologie de l'infertilité, de l'IMC de la patiente, de son âge et de son statut métabolique afin d'optimiser ses chances de grossesse plutôt que d'imposer une perte de poids drastique pour atteindre un seuil d'IMC. Il est clair qu'une grande partie des

patientes obèses n'arriveront jamais à atteindre le seuil d'IMC imposé malgré des efforts importants et cela peut entraîner un retard de leur prise en charge en AMP (55). Par ailleurs, l'état métabolique de ces femmes peut être nettement amélioré par une modification du régime alimentaire en dehors de toute perte de poids. En effet, d'après Norman et al., il semblerait plus judicieux d'informer (avec notamment une consultation pré-conceptionnelle détaillant les risques encourus en cas de grossesse), d'encourager et de faciliter la prise en charge nutritionnel chez ces patientes et en cas d'objectif de poids non atteint, de laisser libre choix à la patiente de décider d'accéder au traitement d'AMP (55).

Par ailleurs, l'obésité semblerait entraîner une diminution de la réceptivité utérine pouvant affecter le processus physiologique d'implantation embryonnaire (5,56–58) par altération de la décidualisation des cellules stromales de l'endomètre, modification des cellules épithéliales et de l'environnement métabolique de l'endomètre (56,59).

Le caractère rétrospectif de notre étude constitue également une limite même si les biais liés à ce type d'analyse ont pu être atténués par l'utilisation de tests statistiques élaborés. Par ailleurs, notre étude, même si elle est rétrospective, constitue à ce jour la plus grande cohorte d'ovocytes (plus de 4000 ovocytes en métaphase II) dont la morphologie a été analysée et comparée en fonction de l'IMC des patientes.

La deuxième limite que présente notre étude est la prise en charge nutritionnelle et métabolique en amont de la première tentative de FIV, permettant une perte de

BAILLY Marie-Claire

poids de 5 à 10%. Cette perte de poids permettant d'améliorer les chances de grossesse avant AMP peut potentiellement influencer sur nos résultats, comme le montre notamment les résultats de nos taux de grossesse clinique, d'accouchement et de fausses couches spontanées précoces.

## **CONCLUSION**

Aucune différence en termes de morphologie ovocytaire chez les patientes en surpoids et obèses comparativement aux patientes de poids normal n'a été mise en évidence dans notre étude.

Même si les données expérimentales semblent indiquer qu'il existe un probable effet délétère de l'obésité et peut-être même du surpoids sur la qualité ovocytaire, ce dernier ne serait pas associé à une augmentation significative d'ovocytes présentant une morphologie anormale.

Ainsi, la morphologie ovocytaire en ICSI ne constituerait pas un critère prédictif des chances de grossesse chez les patientes obèses ou en surpoids, comparativement aux femmes de poids normal.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Obésité et surpoids | Organisation Mondiale de la santé  
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Obepi Roche, Recherche Médicale, Maladie Cardio Vasculaire - Roche.fr  
<https://www.roche.fr/fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html>
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 30 août 2014;384(9945):766-81.
4. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod Update*. 1 sept 2007;13(5):433-44.
5. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 oct 2011;23(4):421-39.
6. Rittenberg V, Sobaleva S, Ahmad A, Oteng-Ntim E, Bolton V, Khalaf Y, et al. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer. *Hum Reprod*. 1 oct 2011;26(10):2642-50.
7. Hawkins Bressler L, Correia KF, Srouji SS, Hornstein MD, Missmer SA. Factors Associated With Second-Trimester Pregnancy Loss in Women With Normal Uterine Anatomy Undergoing In Vitro Fertilization. *Obstetrics & Gynecology*. mars 2015;125(3):621–627.
8. Nuthalapaty F, Rouse D. The Impact of Obesity on Obstetrical Practice and Outcome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. déc 2004;47(4):898-913.
9. Andreasen KR, Andersen ML, Schantz AL. Obesity and pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2004;83(11):1022-9.
10. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Physical Activity, Body Mass Index, and Ovulatory Disorder Infertility. *Epidemiology*. mars 2002;13(2):184–190.
11. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 1 févr 2007;22(2):414-20.
12. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 1 juill 2019;25(4):439-51.

13. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism*. 1 avr 2013;62(4):457-78.
14. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*. 1 janv 2006;12(5):542-51.
15. Purcell SH, Moley KH. The impact of obesity on egg quality. *J Assist Reprod Genet*. 1 juin 2011;28(6):517-24.
16. Catteau A, Caillon H, Barrière P, Denis MG, Masson D, Fréour T. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. *Hum Reprod Update*. 1 avr 2016;22(3):320-41.
17. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and Sterility*. 1 avr 2017;107(4):840-7.
18. Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Minasi MG, Romano S, Ferrero S, et al. Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome. *Fertility and Sterility*. 1 nov 2008;90(5):1692-700.
19. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*. 1 juin 2011;26(6):1270-83.
20. 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*. 1 nov 2011;26(11):3123-9.
21. 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*. 1 août 2017;32(8):1716-22.
22. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Catteau-Jonard S, Duhamel A, et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 1 avr 2016;105(4):1063-1069.e3.
23. La prise en charge du couple infertile: Élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 déc 2010;39(8, Supplement 2):S1.
24. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 1 mars 2015;103(3):e18-25.
25. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018;6(4):513-24.
26. 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. *Fertility and Sterility*. 1 janv 2015;103(1):112-8.
27. Pergola GD, Maldera S, Tartagni M, Pannacciulli N, Loverro G, Giorgino R. Inhibitory Effect of Obesity on Gonadotropin, Estradiol, and Inhibin B Levels in Fertile Women. *Obesity*. 2006;14(11):1954-60.
  28. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G, et al. Pulsatile Luteinizing Hormone Amplitude and Progesterone Metabolite Excretion Are Reduced in Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 2007;92(7):2468-73.
  29. Caillon H, Fréour T, Bach-Ngohou K, Colombel A, Denis MG, Barrière P, et al. Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obesity Research & Clinical Practice*. 1 juill 2015;9(4):382-8.
  30. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: The effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertility and Sterility*. 1 mars 2011;95(3):1042-7.
  31. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 1 nov 2004;19(11):2523-8.
  32. Atzmon Y, Shoshan-Karchovsky E, Michaeli M, Aslih N, Shrem G, Ellenbogen A, et al. Obesity results with smaller oocyte in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles—a prospective study. *J Assist Reprod Genet*. sept 2017;34(9):1145-51.
  33. 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*. 2 déc 2015;10(12):e0143632.
  34. Ferreux L, Sallem A, Chargui A, Gille A-S, Bourdon M, Maignien C, et al. Is it time to reconsider how to manage oocytes affected by smooth endoplasmic reticulum aggregates? *Hum Reprod*. 1 avr 2019;34(4):591-600.
  35. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 9 mars 2018;16(1):22.
  36. Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N, et al. High Fat Diet Induced Developmental Defects in the Mouse: Oocyte Meiotic Aneuploidy and Fetal Growth Retardation/Brain Defects. *PLoS One*. 12 nov 2012;7(11):e49217
  37. Igosheva N, Abramov AY, Poston L, Eckert JJ, Fleming TP, Duchon MR, et al. Maternal Diet-Induced Obesity Alters Mitochondrial Activity and Redox Status in Mouse Oocytes and Zygotes. *PLoS One*. 9 avr 2010;5(4):e10074
  38. Machtinger R, Combelles CMH, Missmer SA, Correia KF, Fox JH, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Hum Reprod*. 1 nov 2012;27(11):3198-207.

39. Hou Y-J, Zhu C-C, Duan X, Liu H-L, Wang Q, Sun S-C. Both diet and gene mutation induced obesity affect oocyte quality in mice. *Sci Rep.* 6 janv 2016;6(1):18858
40. Wang H, Cheng Q, Li X, Hu F, Han L, Zhang H, et al. Loss of TIGAR Induces Oxidative Stress and Meiotic Defects in Oocytes from Obese Mice. *Mol Cell Proteomics.* juill 2018;17(7):1354-64.
41. Opuwari CS, Henkel RR. An Update on Oxidative Damage to Spermatozoa and Oocytes. *Biomed Res Int.* 2016. p. e9540142
42. Sohrabi M, Roushandeh AM, Alizadeh Z, Vahidinia A, Vahabian M, Hosseini M. Effect of a high fat diet on ovary morphology, in vitro development, in vitro fertilisation rate and oocyte quality in mice. *Singapore Med J.* oct 2015;56(10):573-9.
43. Bartolacci A, Buratini J, Moutier C, Guglielmo MC, Novara PV, Brambillasca F, et al. Maternal body mass index affects embryo morphokinetics: a time-lapse study. *J Assist Reprod Genet.* 1 juin 2019;36(6):1109-16.
44. Bellver J, Mifsud A, Grau N, Privitera L, Meseguer M. Similar morphokinetic patterns in embryos derived from obese and normoweight infertile women: a time-lapse study. *Hum Reprod.* 1 mars 2013;28(3):794-800.
45. Da Broi MG, Giorgi VSI, Wang F, Keefe DL, Albertini D, Navarro PA. Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. *J Assist Reprod Genet.* mai 2018;35(5):735-51.
46. Coticchio G, Dal Canto M, Mignini Renzini M, Guglielmo MC, Brambillasca F, Turchi D, et al. Oocyte maturation: gamete-somatic cells interactions, meiotic resumption, cytoskeletal dynamics and cytoplasmic reorganization. *Hum Reprod Update.* 1 juill 2015;21(4):427-54.
47. Valckx SDM, De Pauw I, De Neubourg D, Inion I, Berth M, Franssen E, et al. BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. *Hum Reprod.* 1 déc 2012;27(12):3531-9.
48. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese Women Exhibit Differences in Ovarian Metabolites, Hormones, and Gene Expression Compared with Moderate-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2009;94(5):1533-40.
49. Sessions-Bresnahan DR, Schauer KL, Heuberger AL, Carnevale EM. Effect of Obesity on the Preovulatory Follicle and Lipid Fingerprint of Equine Oocytes. *Biol Reprod.* 1 janv 2016;94(1):15,1-12
50. Mirabi P, Chaichi MJ, Esmailzadeh S, Jorsaraei SGA, Bijani A, Ehsani M. Does different BMI influence oocyte and embryo quality by inducing fatty acid in follicular fluid? *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1 avr 2017;56(2):159-64.

51. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertility and Sterility*. 1 mars 2016;105(3):663-9.
52. Kudesia R, Wu H, Hunter Cohn K, Tan L, Lee JA, Copperman AB, et al. The effect of female body mass index on in vitro fertilization cycle outcomes: a multi-center analysis. *J Assist Reprod Genet*. 1 nov 2018;35(11):2013-23.
53. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 1 nov 2015;104(5):1116-26.
54. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1 mars 2010;25(3):578-83.
55. Norman RJ, Mol BWJ. Successful weight loss interventions before in vitro fertilization: fat chance? *Fertility and Sterility*. 1 sept 2018;110(4):581-6.
56. Schulte MMB, Tsai J, Moley KH. Obesity and PCOS: The Effect of Metabolic Derangements on Endometrial Receptivity at the Time of Implantation. *Reprod Sci*. janv 2015;22(1):6-14
57. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility and Sterility*. 1 sept 2008;90(3):714-26.
58. Talmor A, Dunphy B. Female Obesity and Infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 mai 2015;29(4):498-506.
59. Lathi RB, Hess AP, Tulac S, Nayak NR, Conti M, Giudice LC. Dose-Dependent Insulin Regulation of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 in Human Endometrial Stromal Cells Is Mediated by Distinct Signaling Pathways. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mars 2005;90(3):1599-606.

**AUTEUR : Nom : BAILLY**

**Prénom : Marie-Claire**

**Date de soutenance : 02 Juin 2020**

**Titre de la thèse :** Impact du surpoids et de l'obésité sur la morphologie ovocytaire : analyse rétrospective d'une cohorte de plus de 4000 ovocytes

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** *Médecine de la reproduction*

**DES + spécialité :** *Gynécologie médicale*

**Mots-clés :** Obésité, morphologie ovocytaire, qualité ovocytaire, ICSI

**Résumé : CONTEXTE :** Le surpoids et l'obésité ont un impact sur la fertilité. Ils ont un impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire mais ils seraient également responsables de modifications au sein du complexe folliculo-ovocytaire. Certaines anomalies morphologiques sont connues comme responsable d'une diminution du taux de fécondation et d'altération du développement embryonnaire donc probablement responsable d'une altération de la qualité ovocytaire. Il reste néanmoins difficile d'évaluer cette possible altération de la qualité ovocytaire. Nous avons réalisé une étude qui vise à évaluer l'impact du surpoids et de l'obésité sur la morphologie ovocytaire.

**METHODE :** Etude rétrospective, monocentrique incluant des couples en parcours d'assistance médicale à la procréation pour infertilité masculine entre janvier 2016 et décembre 2018 au CHU de Lille. Le critère de jugement principal était la morphologie ovocytaire, évaluée par des critères morphologiques (vacuoles intracytoplasmiques, cytoplasme granuleux, premier globule polaire fragmenté, zone pellucide anormale, espace péri-vitellin élargi, matériel péri-vitellin et forme ovocytaire anormale) et par deux scores morphologiques : le score AOQI et le score MOMS. Les critères morphologiques étaient recueillis systématiquement après décoronisation lors de chaque tentative d'ICSI. La comparaison des trois groupes de patientes, sur les paramètres propres aux 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.

**RESULTATS :** Nous avons analysé 2659 ovocytes dans le groupe IMC normal, 1148 ovocytes dans le groupe de femmes en surpoids et 522 ovocytes dans le groupe de femmes obèses. Aucune différence concernant la morphologie ovocytaire n'a été constatée entre les 3 groupes, en particulier concernant les scores AOQI et MOMS. Les issues clinico-biologiques des tentatives d'ICSI étaient comparables entre les 3 groupes.

**CONCLUSION :** Dans cette étude, l'obésité et le surpoids ne sont pas associés à des modifications de la morphologie ovocytaire en ICSI en comparaison à des femmes présentant un IMC normal. Ainsi, l'analyse de la morphologie ovocytaire n'est pas un paramètre pertinent pour évaluer l'impact de l'obésité sur la qualité ovocytaire, qui a par ailleurs été démontré expérimentalement.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Sophie CATTEAU-JONARD**

**Assesseurs : Pr Florence BOITRELLE**

**Dr Anne-Laure BARBOTIN**

**Dr Maryse LEROY**

**Directeur de thèse : Dr Geoffroy ROBIN**