

**UNIVERSITÉ DE LILLE  
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2023

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Impact de l'insulinorésistance et des paramètres métaboliques sur  
la morphologie ovocytaire chez les patientes présentant un  
syndrome des ovaires polykystiques: étude rétrospective d'une  
cohorte de 2 000 ovocytes**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2023 à 18h00

au Pôle Formation

par **Philippine DELATTRE**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Anne-Laure BARBOTIN**

**Madame le Docteur Camille ROBIN**

**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 propre à leurs auteurs

**Liste des abréviations**

AMH	Anti Mullerian Hormone
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
AOQI	Average Oocyte Quality Index
CCO	Complexe Cumulo-Ovocytaire
CFA	Compte des Follicules Antraux
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMIA	Dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CT	Cholestérol total
E2	Estradiol
FIV	Fécondation in-vitro
FNPO	Nombre moyen de follicule par ovaire
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
HMG	Human Menopausal Gonadotropin
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HA	Hyperandrogénie
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
HDL	Hight density lipoproteins
HGPO	Hyperglycémie provoquée orale
HOMA	Homeostasis model assessment
ICSI	Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes
IL	Interleukine

IMC	Indice de masse corporelle
IR	Insulinorésistance
LDL	Low-density lipoprotein
LH	Luteinizing Hormone
MII	Métaphase II
MOMS	Metaphase II Oocyte Morphological Scoring system
POV	Ponction ovocytaire
REL	Reticulum Endoplasmique Lisse
RTH	Rapport taille sur hanche
SA	Semaine d'aménorrhée
SHBG	Sex Hormone Binding Globuline
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
TG	Triglycéride
TNF	Tumor Necrosis Factor

## **Table des matières**

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>6</b>
1) Population.....	6
2) Bilan d'infertilité et bilan métabolique .....	9
3) Stimulation ovarienne .....	10
4) Analyse de la morphologie ovocytaire .....	11
5) Issues des tentatives .....	13
6) Analyses statistiques .....	14
<b>Résultats .....</b>	<b>15</b>
1) Caractéristiques clinico-biologiques des patientes.....	16
2) Description des cycles d'ICSI .....	17
4) Facteurs associés au score AOQI .....	18
5) Facteurs associés au score MOMS.....	21
6) Facteurs associés au nombre d'accouchements cumulés par tentative .....	22
7) Facteurs associés au nombre de fausses couches précoces cumulées par tentative .....	24
<b>Discussion .....</b>	<b>26</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>34</b>

## **Résumé**

**CONTEXTE** : Le syndrome métabolique est fréquent chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), car ces pathologies partagent un mécanisme clé : l'insulinorésistance. L'hyperinsulinisme compensatoire aggrave les manifestations du SOPK et perturbe la folliculogénèse, altérant potentiellement la qualité ovocytaire. Notre objectif était d'explorer l'impact de l'insulinorésistance et des paramètres clinico-biologiques du syndrome métabolique sur la morphologie ovocytaire chez les patientes SOPK.

**MÉTHODE** : Étude rétrospective, monocentrique réalisée entre janvier 2009 et novembre 2019 chez des patientes présentant un SOPK et ayant bénéficié d'un bilan métabolique en hôpital de jour du CHU de Lille lors de leur prise en charge en fécondation in-vitro avec micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (FIV-ICSI) pour altérations spermatiques de leur conjoint. Les critères d'exclusions étaient les diagnostics différentiels de SOPK, les patientes présentant une baisse de réserve ovarienne et les cycles réalisés en protocoles semi-naturels. Le critère de jugement principal était l'évaluation de la morphologie ovocytaire à travers les scores AOQI (average oocyte quality index) et MOMS (metaphase II oocyte morphological scoring system). Les objectifs secondaires étaient le nombre d'accouchements cumulés et le nombre de fausses couches cumulées.

**RÉSULTATS** : Nous avons inclus 131 patientes ayant réalisé 263 cycles et permettant ainsi l'analyse de 2036 ovocytes. Le score AOQI augmentait de manière significative avec l'augmentation de l'insulinémie et de l'indice HOMA.

Paradoxalement, ce score diminuait avec l'élévation du taux de LH. Seul le rapport taille sur hanche (RTH) a démontré une association significative avec le score MOMS. Cependant, ces paramètres n'avaient aucune incidence sur les taux cumulés d'accouchements ou de fausses couches.

**CONCLUSION** : Un RTH élevé, indicateur de graisse viscérale, ainsi que la présence d'insulinorésistance semblent avoir un effet négatif sur la qualité ovocytaire, sans toutefois influencer les taux d'accouchements et de fausses couches. De manière surprenante, en contraste avec la littérature existante, un taux élevé de LH semble être lié à une meilleure morphologie ovocytaire.

## **Introduction**

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie endocrinienne complexe touchant 4 à 20 % des femmes en âge de procréer [1]. Il se caractérise par des troubles de l'ovulation, une hyperandrogénie et/ou des ovaires polykystiques à l'échographie. Les mécanismes sous-jacents à ces symptômes restent partiellement compris. Des études suggèrent l'implication des cellules de la thèque interne des ovaires dans la conversion accrue des précurseurs d'androgènes en testostérone, contribuant à l'hyperandrogénie observée [2–4]. Cette hyperandrogénie stimule la croissance des follicules ovariens et empêche leur apoptose, entraînant ainsi l'accumulation de petits follicules et l'aspect polykystique en échographie [5,6].

Le SOPK est également associé à des perturbations métaboliques provenant d'une augmentation de l'insulinorésistance dont l'origine, bien que moins claire, semble être génétique [7]. En effet, cette insulinorésistance entraîne une accumulation de graisse abdominale, un hyperinsulinisme compensatoire, des perturbations du métabolisme des lipides et des glucides, ainsi qu'un état inflammatoire chronique [8–10]. Ces éléments expliquent une prévalence jusqu'à deux fois plus élevée du syndrome métabolique chez les patientes SOPK que chez les patientes indemnes de pathologie [11–15]. En effet, le syndrome métabolique est défini par la coexistence de plusieurs facteurs, notamment l'obésité abdominale, l'insulinorésistance, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. Ces troubles métaboliques sont étroitement liés et interagissent entre eux, ce qui augmente le risque de développer d'autres complications métaboliques et cardiovasculaires telles que le diabète, les pathologies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

De plus, l'hyperinsulinisme compensatoire, aggrave le SOPK en stimulant la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque et en inhibant la synthèse hépatique de la Sex Hormone Binding Globuline (SHBG), augmentant ainsi les taux de testostérone biodisponible (fraction bioactive) [16–18].

Ces mécanismes complexes et leurs interactions soulèvent la question de l'impact de l'insulinorésistance et de l'hyperandrogénie sur la qualité ovocytaire et l'infertilité chez les patientes SOPK.

L'évaluation de la qualité ovocytaire peut se faire de multiples façons. Malgré ses imperfections, l'étude de la morphologie des ovocytes lors de la technique d'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) a l'avantage d'être une méthode non invasive avec des données intéressantes concernant les chances de grossesse et peut donc être considérée comme un indicateur pertinent de la qualité ovocytaire [19,20].

Les précédentes études évaluant la qualité et la morphologie ovocytaire et embryonnaire chez les patientes SOPK présentaient des résultats contradictoires en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées (que ce soit les groupes SOPK ou les groupes témoins). [21]. En comparaison avec des patientes témoins, l'effet du SOPK sur les taux de fécondation était très variable selon les séries : plus faibles pour certains [22,23], sans impact délétère [24,25], voire plus élevés pour d'autres auteurs [26]. Les taux de maturation ovocytaire variaient également considérablement selon les études [22,23,26,27]. Ces résultats soulèvent la question des facteurs intrinsèques au SOPK pouvant influencer la qualité ovocytaire des femmes souffrant de ce syndrome.

Une étude menée dans notre centre, portant sur une cohorte de 3 312 ovocytes a démontré que le phénotype de SOPK n'avait pas d'impact sur les scores de morphologie ovocytaire AOQI et MOMS. De plus, il n'y avait pas de différence entre le groupe SOPK, le groupe ovaires polykystiques échographiques isolés (femmes ne présentant ni dysfonction ovulatoire, ni hyperandrogénie clinique et/ou biologique) et le groupe témoin [28].

Nous nous sommes donc intéressés à l'aspect métabolique du syndrome, soulevant ainsi la question de l'impact potentiel de l'insulinorésistance sur la morphologie des ovocytes.

Dans le but de mieux comprendre ces liens complexes, notre étude se concentre donc sur les relations possibles entre les paramètres métaboliques caractérisant le syndrome métabolique et la morphologie ovocytaire chez les patientes SOPK en cycles d'ICSI. Les objectifs secondaires de l'étude sont l'analyse de l'impact de ces mêmes paramètres métaboliques sur les taux d'accouchements cumulés ainsi que les taux de fausses couches cumulés.

## **Matériels et méthodes**

Notre étude a examiné de manière rétrospective et monocentrique 2 036 ovocytes provenant de 263 cycles de fécondation in vitro avec micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI). Ces cycles ont été effectués chez des patientes présentant un SOPK et ayant bénéficié d'une ou plusieurs tentatives entre janvier 2009 et novembre 2019 au centre d'assistance médicale à la procréation (AMP) du centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille.

Les informations ont été collectées à partir du logiciel J-FIV et des dossiers médicaux des patientes.

### 1) Population

Nous avons inclus dans notre étude des patientes âgées de 18 à 38 ans ayant réalisé un bilan d'infertilité et un bilan métabolique en hôpital de jour permettant le diagnostic de SOPK (bilan réalisé en dehors de toute prise médicamenteuse pouvant modifier leur bilan hormonal). Leur prise en charge en FIV-ICSI, justifiée par des altérations spermatiques chez leur conjoint, a permis la réalisation d'au moins un cycle de stimulation ovarienne suivi d'une ponction ovocytaire (POV). La période d'inclusion s'étendait de janvier 2009 à novembre 2019.

Étant donné que cette étude était rétrospective et sans intervention, l'avis du Comité d'éthique sur l'étude n'était pas nécessaire. Toutes les patientes avaient donné leur consentement préalable pour l'utilisation de leurs données cliniques, hormonales et

échographiques. Le 16 décembre 2019, le Comité d'examen institutionnel du Centre Hospitalier Universitaire de Lille a donné son approbation sans restriction pour l'utilisation anonyme des données cliniques, hormonales et échographiques de tous les patients (référence DEC20150715-0002).

Les critères d'exclusion étaient les suivants : les diagnostics différentiels du SOPK (hyperprolactinémie, anovulation hypothalamo-hypophysaire, déficit en 21-hydroxylase, tumeur androgéno sécrétante ovarienne ou surrénalienne, syndrome de Cushing), les patientes avec baisse de réserve ovarienne (FSH > 12 UI/L, et/ou AMH <8 pmol/L et/ou un nombre moyen de follicule par ovaire (FNPO)<3), les cycles de stimulation ovarienne en protocole semi-naturel.

Le diagnostic de SOPK était retenu selon les critères de Rotterdam si au moins deux des trois critères étaient présents :

- une oligo-anovulation responsable de troubles du cycle menstruel [29],
- une hyperandrogénie (HA) clinique (acné sévère sur au moins deux zones corporelles, hirsutisme défini par un score modifié de Ferriman et Galway  $\geq 6$ ) [29] et/ou une HA biologique (testostérone totale > 0.39 ng/ml) [30],
- des ovaires polykystiques, retenu soit par un FNPO > 19 et/ou une surface ovarienne augmentée (supérieure à 5,5 cm<sup>2</sup>) et/ou un volume ovarien augmenté (supérieur à 10 cm<sup>3</sup>) [29,31].

Le diagnostic de syndrome métabolique était retenu lorsque le tour de taille était supérieur à 80 cm et associé à au moins deux des quatre critères suivants [32]:

- Tension artérielle systolique > 130 mm Hg et/ou tension artérielle diastolique > 85 mm Hg
- Triglycérides > 1,5 g/L
- HDL cholestérol < 0,5 g/L
- Glycémie à jeun  $\geq 1,10$  g/L ou  $\geq 1,4$  g/L à 2h de test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)

Le degré d'insulino-résistance a été étudié à l'aide du score HOMA (Homeostasis model assessment). Ce modèle mathématique permet de démasquer l'hyperstimulation des cellules du pancréas liée à l'insulinorésistance (IR) des tissus périphériques y compris en cas de glycémie normale. Il permet donc de mettre en évidence une résistance à l'insuline à un stade précoce avant l'apparition d'un diabète [33].

$$HOMA = \frac{\text{Glycémie à jeun (mmol/L)} \times \text{insulinémie à jeun (mUI/ml)}}{22,5}$$

**Figure n°1 :** Calcul du score HOMA

Selon les études, le seuil de normalité pour le calcul de l'indice HOMA se situe entre 2 et 3. Pour notre étude, étant donné l'âge de nos patientes, nous avons décidé d'utiliser un seuil bas à 2 [34,35]. Si les valeurs de l'indice HOMA sont en dessous de ce seuil, il est très probable que nos patientes ne présentent pas d'IR.

## 2) Bilan d'infertilité et bilan métabolique

Les patientes ont réalisé un bilan de fertilité en hôpital de jour du CHU de Lille avant leur prise en charge en AMP. Ce bilan consiste en un interrogatoire complet sur les antécédents et habitudes de vie, un examen clinique, un bilan sanguin et une échographie pelvienne. Ce bilan était réalisé entre le 2ème et le 5ème jour du cycle.

Le bilan sanguin comprenait un bilan hormonal avec dosage d'Estradiol (E2), de Follicle Stimulating Hormone (FSH), de Luteinizing Hormone (LH), d'Hormone anti-müllérienne (AMH), de testostérone totale, de delta-4androsténédione, de 17-hydroxyprogestérone, de SHBG et de prolactine [36].

Il comprenait également un bilan glucido-lipidique réalisé à jeun mesurant le taux de cholestérol total (CT), d'HDL-cholestérol (HDL), de LDL-cholestérol (LDL), de triglycérides (TG), de glycémie et d'insulinémie par dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA). Nous avons ainsi calculé pour chaque patiente l'indice HOMA.

Les patientes ayant un indice de masse corporelle (IMC)  $> 25 \text{ kg/m}^2$  ont bénéficié d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Un résultat pathologique, évocateur d'un trouble de la tolérance aux glucides, était défini par une glycémie  $\geq 1,1 \text{ g/L}$  à jeun ou  $\geq 1,4 \text{ g/L}$  à 2 heures de la prise.

Le même jour, une échographie pelvienne par voie endovaginale était réalisée permettant un comptage des follicules antraux  $< 10\text{mm}$  avec mesure des volumes et/ou des surfaces ovariennes à l'aide de la méthode ellipse manuelle.

Leurs conjoints ont également bénéficié d'un bilan d'infertilité commençant par au moins deux spermogrammes réalisés à 3 mois d'intervalle avec réalisation d'un test de migration de survie. Les altérations spermatiques retrouvées indiquant une

technique par FIV-ICSI, un bilan andrologique complet a été réalisé avec examen clinique, bilan hormonal, spermoculture et éventuels autres examens du liquide séminal, échographie testiculaire et éventuellement endorectale, un bilan cytogénétique avec au minimum la réalisation d'un caryotype constitutionnel en résolution standard.

### 3) Stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne était réalisée selon un protocole long agoniste ou antagoniste, protocoles reposant sur l'injection quotidienne de FSH (recombinante ou urinaire), d'HMG (Human Menopausal Gonadotrophin) ou d'association de FSH et de LH recombinantes. La dose de départ dépendait de l'âge, de l'IMC, du compte des follicules antraux (CFA) et de l'AMH. Elles bénéficiaient également d'un analogue de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) pour désensibiliser l'axe gonadotrope (agoniste ou antagoniste selon le protocole choisi).

Quel que soit le protocole de stimulation ovarienne contrôlée, le monitoring de l'ovulation était réalisé par contrôle échographique et bilan hormonal comprenant les dosages d'E2, de LH et de progestérone. Lorsqu'au moins 3 follicules atteignaient une taille supérieure à 17mm, l'ovulation était déclenchée par injection sous cutanée de 250 µg d'hCG (Human Chorionic Gonadotropin) recombinante (Ovitrelle®) ou, en cas de haut risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, par agoniste de la GnRH (Décapeptyl®).

La POV était réalisée sous sédation, par aspiration par voie transvaginale échoguidée, 36h après le déclenchement de l'ovulation.

#### 4) Analyse de la morphologie ovocytaire

Le liquide folliculaire était ensuite analysé au microscope afin de récupérer les complexes cumulo-ovocytaires (CCO).

Environ 2 heures après la ponction, les CCO étaient soumis à une étape de décoronisation enzymatique (hyaluronidase) et mécanique (stripper) permettant l'analyse morphologique des ovocytes au moment de la micro-injection des spermatozoïdes.

Après la décoronisation, chaque ovocyte était observé à l'aide d'un microscope inversé (Leica DMIRB, Leica Microsystems®, Allemagne) et décrit selon un protocole standardisé. Les anomalies suivantes étaient ainsi répertoriées pour chaque ovocyte mature observé : présence éventuelle d'anomalies intra-cytoplasmiques (cytoplasme granuleux ou présence de vacuoles intra-cytoplasmiques) ou extra-cytoplasmiques (premier globule polaire fragmenté, zone pellucide anormalement épaisse ou fine, espace péri-vitellin élargi, présence de matériel péri-vitellin ou anomalie de la forme ovocytaire). Un même ovocyte pouvait présenter plusieurs anomalies à la fois.

Conformément aux recommandations internationales, les ovocytes de taille géante et ceux présentant un réticulum endoplasmique lisse n'ont pas été injectés [37].

Dans notre étude, nous avons décidé d'utiliser deux scores d'évaluation de la morphologie ovocytaire :

- Le score AOQI (average oocyte quality index) publié par Sigala et al. [27] en 2015, correspond au ratio entre la somme des anomalies ovocytaires décrites ci-dessus et le nombre total d'ovocytes en métaphase II (MII) obtenus (Figure n°2). Un score plus élevé indique une proportion plus importante d'anomalies par ovocyte, ce qui pourrait être un indicateur de la qualité globale inférieure des ovocytes dans l'échantillon. En revanche, un score plus bas suggère une meilleure qualité des ovocytes, avec moins d'anomalies observées.

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

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

**Figure n° 2:** Score AOQI (average oocyte quality index) (d'après Sigala et al., 2015) [27]

- Le score MOMS (metaphase II oocyte morphological scoring system) publié par Rienzi et al en 2008 [19], applique un coefficient pour chaque anomalie ovocytaire observée selon leur impact sur les taux de fécondation, la morphologie pronucléaire, la qualité embryonnaire et les taux de grossesse (Figure n°3). Un score MOMS plus élevé indique un plus grand nombre d'anomalies ovocytaires et donc une qualité ovocytaire moindre. À l'inverse, un

score MOMS plus bas est considéré comme souhaitable car il reflète une meilleure qualité des ovocytes.

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

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

**Figure 3:** Score MOMS (metaphase II oocyte morphological scoring system) (d'après Rienzi et al., 2008) [19]

#### 5) Issues des tentatives

Un soutien de phase lutéale était débuté le soir de la POV :

- Soit par voie vaginale (Progestérone 200mg, 3 fois par jour)
- Soit par voie orale (Dydrogestérone 10 mg, 3 fois par jour).

En l'absence de contre-indication, un transfert d'embryon sous contrôle échographique était organisé au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour après la POV. Les embryons surnuméraires de bonne qualité étaient vitrifiés pour permettre de nouveaux transferts sur des cycles ultérieurs en cas d'échec ou de souhait de 2<sup>ème</sup> enfant en cas de succès du 1<sup>er</sup> transfert. Ces transferts étaient organisés sur des cycles spontanés, stimulés ou en cycles artificiels, selon les habitudes des praticiens.

Un test de grossesse était réalisé 14 jours après la POV (ou 14 jours après l'ovulation en cas de transfert d'embryon congelé). En cas de test positif, une échographie pelvienne était réalisée entre 6 et 8 semaines d'aménorrhées (SA).

La grossesse clinique était définie par la présence d'un sac gestationnel et d'un embryon avec activité cardiaque en échographie.

La naissance vivante était définie par l'accouchement d'un enfant vivant après 24SA.

La fausse couche spontanée précoce était définie par l'arrêt de l'évolution de la grossesse au cours du premier trimestre de grossesse.

## 6) Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage.

Les variables quantitatives gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartile. La normalité des variables quantitatives a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les scores AOQI et MOMS par cycle ont été étudiés selon les caractéristiques des patientes à l'aide de modèle linéaire mixte afin de tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées d'une même patiente. L'adéquation du modèle est vérifiée en regardant la normalité des résidus.

Pour compléter l'analyse du score AOQI, les facteurs associés avec une p-value inférieure à 0.2 en analyse univariée, ont été inclus dans un modèle mixte multivarié avec une sélection pas à pas descendante au seuil de sélection de 0.05.

L'association des caractéristiques des patientes selon la présence d'accouchements cumulés puis la présence de fausses couches précoces cumulées, ont été étudiées à l'aide des équations d'estimation généralisée (GEE, distribution binomiale, fonction de lien logit) pour les variables binaires et quantitatives. Les analyses prennent en compte la corrélation entre les mesures réalisées chez la même patiente. Les Odds ratios sont représentés comme des mesures de la taille de l'effet, avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Les statistiques sont réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Des tests bilatéraux sont réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques sont effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## Résultats

Cette étude a inclus 131 patientes âgées de 22 à 38 ans lors de leur premier cycle de FIV ICSI. Au total, 263 cycles ont été effectués, permettant ainsi l'analyse de 2036 ovocytes.

### 1) Caractéristiques clinico-biologiques des patientes

Variable	Description
Age de la femme au 1er cycle (années)	29,5 [26,4 ; 32]
Age de l'homme au 1er cycle (années)	32 [29 ; 36]
SOPK	
Phénotype A	53 (40,46%)
Phénotype B	8 (6,1%)
Phénotype C	25 (19,08%)
Phénotype D	45 (34,35%)
Tabagisme actif	37 (28,46%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 [22 ; 32]
Tour de taille (cm)	84,5 [74 ; 98]
Rapport taille sur hanche	0,83 [0,77 ; 0,88]
Tension artérielle systolique (mmHg)	110 [107 ; 120]
Tension artérielle diastolique (mmHg)	70 [60 ; 79]
Estradiolémie (UI/L)	37 [30 ; 46]
Taux de LH (UI/L)	4,3 [3,10 ; 6,20]
Taux de FSH (UI/L)	4,5 [4 ; 5,4]
Testostéronémie totale (ng/mL)	0,33 [0,22 ; 0,46]
Androstènedione (ng/mL)	1,63 [1,18 ; 2,20]
Taux d'AMH (pmol/mL)	53 [42,7 ; 71,20]
FNPO moyen	23 [18 ; 31]
SHBG(nmol/L)	41,05 [27,4 ; 57,3]
Glycémie (g/L)	0,83 [0,78 ; 0,90]
Insulinémie (mUI/mL)	4,85 [2,80 ; 7,20]
HOMA index	1 [0,50 ; 1,60]
HOMA index > 2	21 (16,03%)
Cholestérol total (g/L)	1,75 [1,55 ; 1,94]
HDL cholestérol (g/L)	0,50 [0,42 ; 0,62]
LDL cholestérol (g/L)	1,07 [0,92 ; 1,22]
Triglycérides (g/L)	0,71 [0,54 ; 1,00]
Syndrome métabolique	26 (19,84%)

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques.

Valeurs quantitatives : médiane [IQ] /Valeurs qualitatives : nombre (pourcentage)

Le tableau 1 présente les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques de la population étudiée lors de leur bilan d'infertilité réalisé avant d'entamer les cycles de FIV ICSI.

## 2) Description des cycles d'ICSI

Le tableau 2 présente les caractéristiques de chaque cycle ainsi que l'issue des tentatives. Il est à noter que plusieurs cycles ont été réalisés pour certaines patientes.

Variable	Description
Age de la femme au moment du cycle	29,9 [26,8 ; 32,3]
Protocole de stimulation antagoniste versus agonistes	151 (57,41%)
Nombre de jours de stimulation	12 [11 ; 13]
Dose de FSH totale (UI)	1650 [1250 ; 2225]
Taux d'estradiol lors du déclenchement de l'ovulation (pg/mL)	2244 [1504 ; 3182]
Nombre total d'ovocytes ponctionnés	11 [7 ; 16]
Nombre total d'ovocytes MII	7 [5 ; 10]
Nombre d'embryon J2J3 par tentative	4,27 ± 3,23*
Nombre d'embryons grade 1 par tentative	1,89 ± 2,16*
Nombre d'embryons grade 3 par tentative	1,39 ± 1,63*
Nombre d'embryon congelés par tentative	1,34 ± 2,21*
Nombre d'embryons transférés par tentative	1,34 ± 0,81*
Taux cumulé d'accouchements par tentative	108/263 (41,06%)
Taux cumulé de fausses couches par grossesse clinique	26/114 (22,80%)

**Tableau 2 :** Caractéristiques des cycles d'ICSI et de leurs issues

Valeurs quantitatives : médiane [IQ] / Valeurs qualitatives : nombre (pourcentage)

\*Les valeurs sont présentées par la moyenne et la déviation standard

### 3) Description de la morphologie ovocytaire

La description détaillée des anomalies morphologiques observées pour chaque ovocyte étudié est présentée dans le tableau 3.

Variable	Description
Nombre d'ovocytes anormaux	5 [3 ; 7,5]
Nombre d'anomalies par ovocyte	1 [0 ; 1]
GP1 fragmenté	1049 (51,55%)
Zone pellucide anormale	23 (1,13%)
Espace périvitellin élargi	167 (8,21%)
Matériel périvitellin	290 (14,25%)
Forme ovocytaire anormale	55 (2,70%)
Cytoplasme granuleux	105 (5,16%)
Vacuoles intra cytoplasmiques	43 (2,11%)
Score AOQI par tentative	0,80 [0,57 ; 1,10]
Score MOMS par tentative	1,28 [0,80 ; 1,68]

**Tableau 3 :** Description des anomalies de morphologie ovocytaire  
Valeurs quantitatives : médiane [IQ] / Valeurs qualitatives : nombre (pourcentage)

### 4) Facteurs associés au score AOQI

Nous avons effectué une analyse univariée visant à étudier les facteurs cliniques ou biologiques susceptibles d'influer sur le score AOQI (Tableau 4).

Pour chacun des facteurs analysés, une estimation de la variation du score AOQI a été calculée.

On observe une corrélation négative significative entre le taux de LH et le score AOQI. Lorsque le taux de LH augmente d'une unité, le score AOQI diminue de 0,02759 (p-value=0,01881).

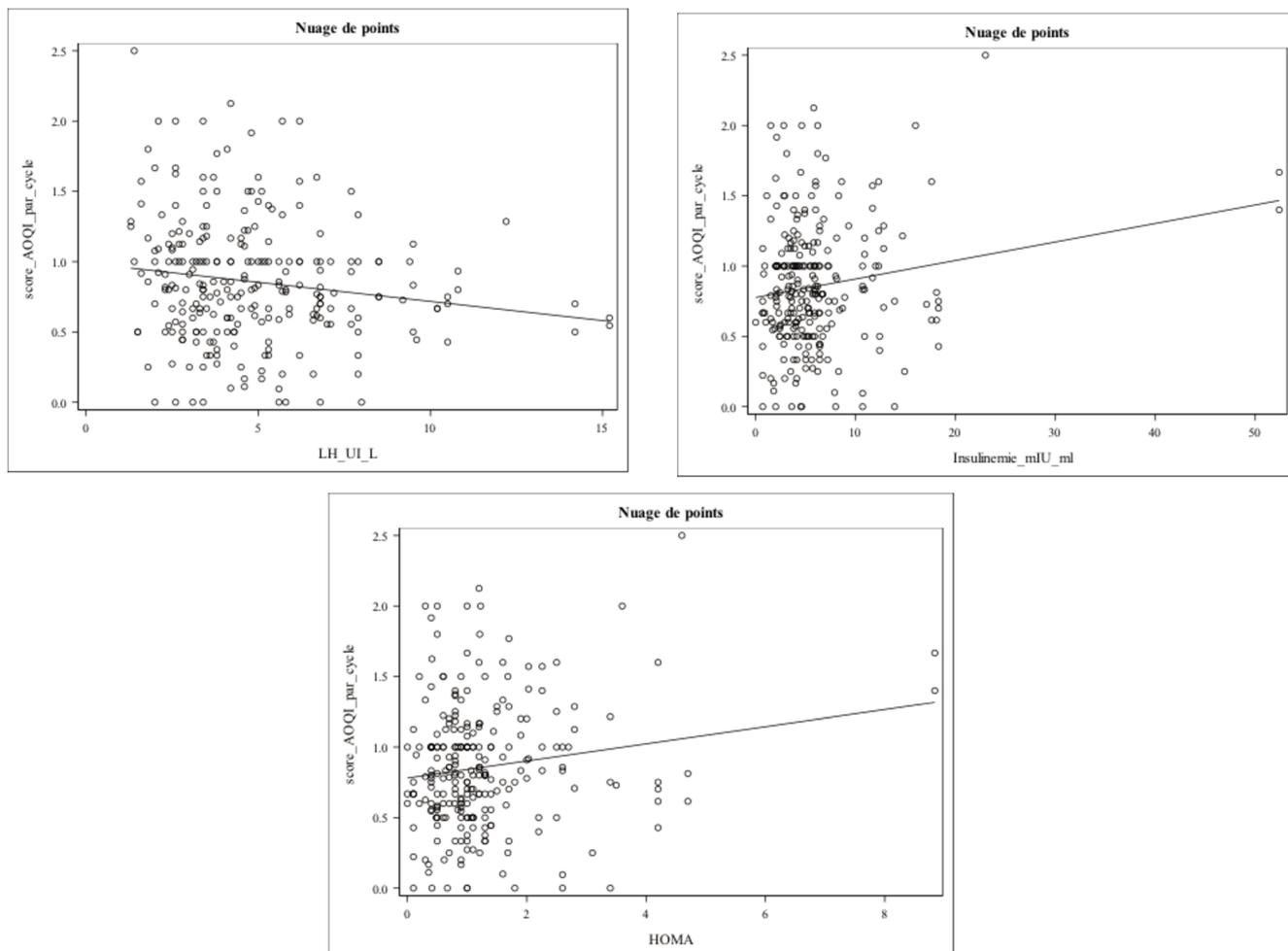
Par ailleurs, nous observons des corrélations significativement positives entre l'insulinémie et le score AOQI, ainsi qu'entre l'indice HOMA et le score AOQI. Cela

signifie que lorsque le niveau d'insuline augmente d'une unité, le score AOQI augmente également de 0,01394 (p-value=0,0066).

De même, une augmentation d'une unité de l'indice HOMA est associée à une augmentation du score AOQI de 0,06536 (p-value=0,0124).

Variable (unité)	Estimation	P-value
Age femme au 1er cycle (années)	0,009121	0,1713
Tabagisme actif	0,02461	0,7076
Tension artérielle pathologique	0,04183	0,5992
Taux de FSH (UI/L)	-0,01956	0,418
Taux de LH (UI/L)	-0,02759	<b>0,0181</b>
Estradiolémie (UI/L)	-0,00364	0,1101
Testostéronémie totale (ng/mL)	-0,00423	0,9788
Androstènedione (ng/mL)	-0,04579	0,2464
Taux d'AMH (pmol/mL)	-0,00136	0,1059
FNPO moyen	-0,00192	0,4928
SHBG (nmol/L)	-0,00055	0,6528
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,004126	0,3667
Tour de taille (cm)	0,000871	0,6673
Rapport taille sur hanche	-0,2046	0,4155
Glycémie (g/L)	-0,02258	0,9314
Insulinémie (mIU/mL)	0,01394	<b>0,0066</b>
HOMA index	0,06536	<b>0,0124</b>
HOMA > 2	0,1482	0,0584
Cholestérol total (g/L)	-0,1398	0,1525
HDL cholestérol (g/L)	-0,1826	0,3078
LDL cholestérol (g/L)	-0,124	0,2499
Triglycérides (g/L)	-0,02871	0,6708
Hyperglycémie provoquée orale pathologique	0,06491	0,1211

**Tableau 4** : Variation du score AOQI des cohortes ovocytaires en fonction des facteurs étudiés



**Figure 4 :** Diagrammes de dispersion analysant la valeur du score AOQI en fonction du taux de LH, de l'insulinémie et de l'indice HOMA.

Le taux de LH et l'indice HOMA, précédemment décrits comme significatifs, ont été analysés dans un modèle multivarié (Tableau 5). L'insulinémie n'a pas été testée car sa valeur est déjà prise en compte dans le calcul de l'indice HOMA. Ainsi, il existe une corrélation significative et indépendante entre le score AOQI d'une part et d'autre part avec le taux de LH et le score HOMA.

Variable (unité)	Estimation	p-value
Taux de LH (UI/L)	-0.02565	<b>0.0286</b>
HOMA index	0.06102	<b>0.0180</b>

**Tableau 5 :** Modèle multivarié des facteurs associés à une variation de l'AOQI

### 5) Facteurs associés au score MOMS

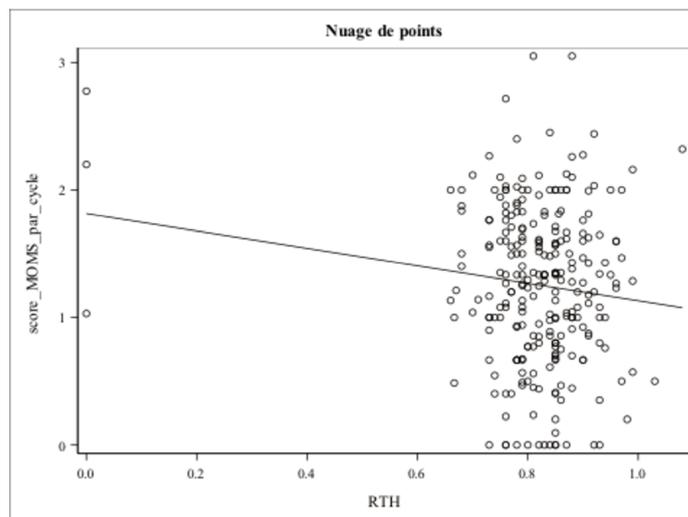
Ensuite, nous avons effectué une analyse univariée visant à étudier les facteurs cliniques ou biologiques susceptibles d'influer sur le score MOMS.

Pour chacun des facteurs analysés, une estimation de la variation du score MOMS a été calculée (Tableau 6).

Variable (unité)	Estimation	P-value
Age femme au 1er cycle (années)	0,006817	0,4598
Tabagisme actif	0,05094	0,5724
Tension artérielle pathologique	0,01983	0,8557
Estradiolémie (UI/L)	-0,00579	0,0647
Taux de LH (UI/L)	-0,02901	0,0742
Taux de FSH (UI/L)	-0,01641	0,6194
Testostéronémie totale (ng/mL)	0,008817	0,9677
Androstènedione (ng/mL)	-0,01223	0,8214
Taux d'AMH (pmol/mL)	-0,00051	0,6663
FNPO moyen	-0,00088	0,8192
SHBG(nmol/L)	0,001059	0,5229
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,00359	0,5672
Tour de taille (cm)	-0,00236	0,3933
Rapport taille sur hanche	-0,6804	<b>0,0499</b>
Glycémie (g/L)	-0,06235	0,8607
Insulinémie (mIU/mL)	0,006456	0,3642
HOMA index	0,02603	0,4699
HOMA > 2	0,09852	0,3604
Cholestérol total (g/L)	-0,0777	0,5683
HDL cholestérol (g/L)	-0,00982	0,9681
LDL cholestérol (g/L)	-0,1524	0,3037
Triglycérides (g/L)	0,03001	0,7479
Hyperglycémie provoquée orale pathologique	0,09803	0,4631

**Tableau 6 :** Variation du score MOMS des cohortes ovocytaires en fonction des facteurs étudiés

Ainsi, pour chaque unité de RTH supplémentaire, le score MOMS diminue de 0,6804 avec une p-value de 0,0499. Cette estimation met en évidence l'effet significatif du RTH sur le score MOMS, indiquant une corrélation négative entre ces deux variables.



**Figure 7 :** Diagramme de dispersion analysant la valeur du score MOMS en fonction du taux du RTH.

#### 6) Facteurs associés au nombre d'accouchements cumulés par tentative

Nous avons également analysé les facteurs cliniques et biologiques pouvant potentiellement influencer le nombre d'accouchements cumulés pour chaque tentative. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 7.

L'androstènedione présente un Odd Ratio (OR) de 0,6455 (IC [0,4488 ; 0,9283]), démontrant une association statistiquement significative avec une réduction de 35,45 % des chances d'accouchements cumulés pour chaque unité supplémentaire d'androstènedione (p-value = 0,0182).

De même, les triglycérides présentent un OR de 0,5217 (IC [0,2898 ; 0,9392]), suggérant une association statistiquement significative avec une diminution de 47,83% des chances d'accouchements cumulés, pour chaque unité supplémentaire (p-value = 0,0301).

Variable (unité)	Odds ratios	IC 95%	P-value
Age femme au 1er cycle (années)	1.0344	[0,9771 ; 1,0950]	0,2449
Tabagisme actif	0.6485	[0,3682 ; 1,1421]	0,1336
Tension artérielle pathologique	0.9895	[0,4664 ; 2,0995]	0,9781
Taux de FSH (UI/L)	1.1645	[0,8533 ; 1,5892]	0,3372
Taux de LH (UI/L)	0,9727	[0,8881 ; 1,0654]	0,5510
Estradiolémie (UI/L)	0.9870	[0,9683 ; 1,0061]	0,1808
Testostéronémie totale (ng/mL)	0.2574	[0,0605 ; 1,0946]	0,0661
Androstènedione (ng/mL)	0.6455	[0,4488 ; 0,9283]	<b>0,0182</b>
Taux d'AMH (pmol/mL)	0.9968	[0,9889 ; 1,0049]	0,4398
FNPO moyen	0.9993	[0,9743 ; 1,0171]	0,9578
SHBG (nmol/L)	1.0080	[0,9989 ; 1,0011]	0,0841
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.9707	[0,9326 ; 1,0104]	0,1464
Tour de taille (cm)	0.9925	[0,9757 ; 1,0097]	0,3906
Rapport taille sur hanche	0.7141	[0,1217 ; 4,1888]	0,7091
Glycémie (g/L)	0.3674	[0,0324 ; 4,1635]	0,4189
Insulinémie (mIU/mL)	0.9805	[0,9355 ; 1,0276]	0,4107
HOMA index	0.8832	[0,7010 ; 1,1127]	0,292
HOMA > 2	0.6674	[0,3537 ; 1,2593]	0,2119
Cholestérol total (g/L)	0.5369	[0,2155 ; 1,3380]	0,1819
HDL cholestérol (g/L)	0.7972	[0,1378 ; 4,6126]	0,8002
LDL cholestérol (g/L)	0.5765	[0,2078 ; 1,5993]	0,2901
Triglycérides (g/L)	0.5217	[0,2898 ; 0,9392]	<b>0,0301</b>
Hyperglycémie provoquée orale pathologique	1.3958	[0,6314 ; 3,0853]	0,4100

**Tableau 7 :** Variation de nombre d'accouchement cumulés en fonction des facteurs étudiés

7) Facteurs associés au nombre de fausses couches précoces cumulées par tentative

Enfin nous avons observé les facteurs cliniques et biologiques pouvant potentiellement influencer le nombre de fausses couches précoces cumulées. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 8.

Variable (unité)	Odds ratios	IC 95%	P-value
Age femme au 1er cycle (années)	0,9952	[0,8998 ; 1,1007]	0,9248
Tabac	2,3983	[0,9565 ; 6,0133]	0,0622
Tension artérielle pathologique	1,2364	[0,4101 ; 3,7269]	0,7063
Taux de FSH (UI/L)	0,6687	[0,3673 ; 1,2172]	0,1879
Taux de LH (UI/L)	0,8605	[0,6971 ; 1,0622]	0,1620
Estradiolémie (UI/L)	1,0113	[0,9820 ; 1,0416]	0,4540
Testostéronémie totale (ng/mL)	9,6643	[1,2247 ; 76,2647]	<b>0,0314</b>
Androstènedione (ng/mL)	1,2220	[0,7512 ; 1,9880]	0,4193
Taux d'AMH (pmol/mL)	1,0035	[0,9915 ; 1,0156]	0,5716
FNPO moyen	1,0286	[0,9977 ; 1,0605]	0,0697
SHBG (nmol/L)	0,9879	[0,9716 ; 1,0045]	0,1526
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,0950	[1,0151 ; 1,1813]	<b>0,0189</b>
Tour de taille (cm)	1,0389	[1,0063 ; 1,0725]	<b>0,0191</b>
Rapport taille sur hanche	140,4300	[0,4605 ; 42827,82]	0,0902
Glycémie (g/L)	0,4221	[0,0058 ; 30,8522]	0,6937
Insulinémie (mIU/mL)	1,0342	[0,9824 ; 1,0887]	0,2002
HOMA index	1,1905	[0,9281 ; 1,5272]	0,1699
HOMA > 2	3,7818	[1,4576 ; 9,8118]	<b>0,0062</b>
Cholestérol total (g/L)	0,2893	[0,0370 ; 2,2595]	0,2369
HDL cholestérol (g/L)	0,1440	[0,0011 ; 18,1571]	0,4323
LDL cholestérol (g/L)	0,5558	[0,0629 ; 4,9105]	0,5972
Triglycérides (g/L)	2,0938	[0,8518 ; 5,1467]	0,1073
Hyperglycémie provoquée orale pathologique	1,1904	[0,2585 ; 5,4812]	0,823

**Tableau 8** : Variation du nombre de fausses couches cumulées en fonction des facteurs étudiés.

Concernant l'IMC, on observe une association significative avec le taux de fausses couches cumulées. Chaque augmentation d'une unité d'IMC multiplie par 9,5% le risque de fausse couche.

De même, le tour de taille est également significativement associé au taux de fausses couches cumulées. Pour chaque centimètre de tour de taille supplémentaire, le risque de fausse couche est multiplié par 3,9%.

En ce qui concerne la testostérone totale, une association significative a été constatée avec le taux de fausses couches cumulées. Pour chaque augmentation d'une unité de testostérone le risque de fausse couche augmente de 9,6643 fois.

De plus, l'indice HOMA démontre également une association significative avec le taux de fausses couches cumulées. Lorsque l'indice HOMA dépasse le seuil de 2, le risque de fausse couche est multiplié par 3,78.

## **Discussion**

Nous avons analysé la morphologie de 2 036 ovocytes issus de 131 patientes. A notre connaissance, il s'agit de la première étude analysant les liens entre les paramètres cliniques et biologiques du syndrome métabolique et la morphologie ovocytaire, en utilisant les scores AOQI et MOMS chez des patientes SOPK.

L'âge de la patiente est un facteur majeur dans l'infertilité spontanée et en PMA [38,39]. En effet, les effets négatifs de l'âge maternel avancé sur le taux de grossesse et le risque de fausse couche sont bien établis [40]. Ceci s'explique par une diminution du nombre total d'ovocytes obtenus et une augmentation d'ovocytes et d'embryons aneuploïdes avec l'âge [41,42]. Bien que notre étude n'ait pas montré de différence significative sur la morphologie ovocytaire, il est important de noter que nous avons principalement inclus des patientes de moins de 38 ans et seulement 8% des cycles ont été réalisés au-delà de 35 ans. Compte tenu des conclusions de Balascsh et al. [43], qui soulignent un déclin de la fertilité féminine après 35 ans, la répartition de l'âge de nos patientes pourrait en partie expliquer l'absence de variations significatives. Bien que notre étude n'ait pas mis en évidence de manière prononcée l'impact de l'âge sur la qualité ovocytaire, il reste néanmoins un facteur à prendre en compte.

Concernant les critères anthropométriques, nous n'avons pas trouvé de lien direct entre l'IMC, le tour de taille et les scores MOMS et AOQI chez les patientes SOPK. Cependant, nous avons observé une association significative entre ces mesures et le taux de fausses couches cumulées, suggérant que le surpoids ou l'obésité et la répartition abdominale de la graisse pourrait être associés à un impact négatif sur les

chances de grossesse évolutive au-delà de 3 mois, peut-être par le biais de facteurs extra-ovariens. En effet Provost et al. [44], ont montré une augmentation significative des taux de fausses couches avec l'augmentation de l'IMC. Par ailleurs, Setti et al [45] ont démontré que les patientes avec un tour de taille < 80 cm obtenaient une meilleure qualité embryonnaire et de meilleur taux d'implantation. De plus, l'obésité est souvent associée à une inflammation chronique et des perturbations du microenvironnement utérin [46], pouvant expliquer un taux plus élevé de fausses couches chez ces patientes.

Alors que l'IMC donne une estimation générale du statut pondéral, le RTH offre des informations spécifiques sur la distribution de la graisse corporelle et permet de faire la distinction entre la graisse abdominale (graisse viscérale) et la graisse sous-cutanée. Le RTH a été décrit comme étant un meilleur indicateur clinique prédictif du risque de décès lié aux maladies cardiovasculaires [47]. Dans notre étude, nous avons constaté une corrélation négative significative entre le RTH et le score MOMS chez les patientes SOPK, indiquant que des valeurs plus élevées de RTH, reflétant un excès de graisse viscérale, est associé à une altération de la morphologie ovocytaire chez ces patientes.

Des recherches antérieures ont établi que le tissu adipeux viscéral libère des cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6, dans la circulation sanguine. Ces cytokines semblent non seulement inhiber l'axe gonadotrope, mais jouent également un rôle dans le processus de sélection folliculaire [48,49]. Leur présence a été d'ailleurs identifiée dans le liquide folliculaire, soulignant davantage leur influence sur la maturation et la croissance des follicules [50]. De plus, l'excès de tissu adipeux a été associé à une augmentation du stress oxydatif et des perturbations métaboliques, pouvant altérer les membranes intracellulaires et l'ADN [51]. Par

conséquent, le tissu adipeux viscéral pourrait contribuer à l'altération de la qualité ovocytaire en favorisant un environnement pro-inflammatoire.

Nous nous sommes également intéressés au concept d'insulinorésistance. Pour évaluer cette résistance, nous avons utilisé la glycémie à jeun, mais également l'insulinémie et l'indice HOMA calculé.

Le choix de ne réaliser les HGPO que chez les patientes ayant un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> pendant une partie de la période d'inclusion était trop limitant pour utiliser les résultats de ce test dans nos analyses (n=73 patientes). Sa réalisation systématique chez toute femme SOPK indépendamment de l'IMC n'est recommandée que depuis les recommandations internationales de 2018 dédiées à la prise en charge du SOPK [52].

Une corrélation positive significative entre le score AOQI et l'indice HOMA, mais également l'insulinémie, ont été retrouvées dans notre série. Cette association reste significative même après une analyse multivariée, soulignant un très probable rôle délétère de l'insulinorésistance et de l'hyperinsulinisme compensatoire sur la qualité ovocytaire. Willis et al. [53] ont démontré que l'insuline, en agissant sur les récepteurs membranaires à la surface des cellules de la granulosa, est capable d'induire une maturation folliculaire précoce, entraînant une réponse prématurée à la LH avec pour conséquence la survenue d'un phénomène de lutéinisation des follicules en croissance. Ce mécanisme serait à l'origine d'un échec du processus de dominance folliculaire, contribuant ainsi à l'anovulation caractéristique des SOPK de phénotypes A, B et D [16].

Par ailleurs, un indice HOMA supérieur à 2 était associé à une augmentation du risque de fausse couche spontanée précoce, mettant en évidence l'impact clinique direct de

l'insulinorésistance. Ces résultats sont en accord avec une récente méta-analyse mettant en évidence une association entre les fausses couches à répétition et l'insulinorésistance [54].

En ce qui concerne les dyslipidémies, critère diagnostique du syndrome métabolique, nos résultats indiquent que les dyslipidémies n'ont pas d'impact significatif sur les scores AOQI et MOMS. Toutefois, il est pertinent de noter que l'hypertriglycéridémie était associée à une réduction du nombre d'accouchements cumulés. Cette observation rejoint les conclusions des travaux de Liu et al. [55], qui ont révélé que des niveaux élevés de TG perturbent le système immunitaire, contribuant à un état inflammatoire chronique et au développement de l'insulinorésistance, elle-même associée à une augmentation du risque de fausse couche chez les patientes SOPK [56].

Concernant l'hyperandrogénie liée aux mécanismes du SOPK, notre étude n'a pas révélé de corrélation significative entre le taux de testostérone total ou d'androstènedione et les scores AOQI et MOMS. Cependant nous avons observé une association significative de la testostéronémie totale avec le taux cumulé de fausses couches. Cela suggère que l'augmentation des taux de testostérone pourrait contribuer à l'infertilité sans influencer directement sur la qualité ovocytaire. En effet, la testostérone semble avoir un effet négatif dose-dépendant sur la prolifération des cellules stromales endométriales décidualisées [57] et sur l'expression du gène HOXA 10, qui est essentiel à la réceptivité de l'endomètre [58]. Par ailleurs, des taux élevés de testostérone ont été décrits comme pouvant être associés à une augmentation de la graisse viscérale, qui pourrait aggraver les perturbations métaboliques du SOPK

[59]. En ce qui concerne l'androstènedione, nos résultats ont montré une association significative avec le nombre d'accouchements cumulés. Cela suggère que des taux accrus d'androstènedione pourraient être liés à des chances de grossesse diminuées chez les patientes SOPK. Ces conclusions sont en accord avec les travaux de Yang et al.[60], qui ont également observé que l'androstènedione a une capacité prédictive modérée sur le taux de fausses couches chez les patientes SOPK. L'androstènedione est un précurseur de la synthèse de testostérone au niveau des tissus périphériques, notamment le tissu adipeux. Ces deux paramètres sont donc étroitement liés et démontrent ainsi les interactions complexes entre l'hyperandrogénie et les perturbations métaboliques du SOPK impactant de manière négative la fertilité féminine.

Une caractéristique courante, mais inconstante, chez les patientes SOPK est la présence d'une hypertonie de la LH. Cette augmentation semble provenir de la perturbation du mécanisme de rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire due à l'excès d'androgènes [61]. Parallèlement, l'AMH semble accélérer la fréquence des pulsations de GnRH, entraînant ainsi une synthèse accrue de LH [62]. Cette élévation de la LH occasionne une ovulation prématurée et donc une maturation insuffisante de l'ovocyte, probablement délétère pour la qualité de l'ovocyte libéré [16]. De nombreuses études ont associé ces taux élevés de LH à une diminution de la maturation des ovocytes, des taux de fécondation et de la qualité des embryons, conduisant à des taux de grossesse plus faibles et des taux de fausses couches plus élevés [63]. Cependant, notre étude a révélé des résultats contradictoires. Nous avons observé une corrélation négative entre le taux de LH et le score AOQI, suggérant qu'un taux élevé de LH pourrait exercer un effet protecteur sur la qualité des ovocytes.

Cette corrélation reste significative même après avoir pris en compte les possibles facteurs confondants dans une analyse multivariée. Ces résultats contrastent avec la littérature et soulèvent des interrogations, soulignant l'importance de poursuivre la recherche sur les mécanismes complexes régulant la qualité ovocytaire chez les patientes SOPK.

Notre étude avait pour objectif principal d'analyser les variations des scores MOMS et AOQI, qui évaluent la morphologie des ovocytes et prédisent les chances de grossesse. Cependant, nos résultats ont montré que les paramètres ayant un impact significatif diffèrent entre les deux scores, ce qui peut être attribué à leurs méthodologies distinctes. Le score MOMS attribue des coefficients spécifiques à chaque anomalie en fonction de son pouvoir prédictif de grossesse, donnant ainsi plus de poids à certaines anomalies potentiellement plus sévères. Cependant, le score MOMS peut perdre en précision lorsqu'une grande diversité d'anomalies est observée. En revanche, le score AOQI accorde la même importance à chaque anomalie et calcule la moyenne des anomalies cumulées par tentative, offrant une évaluation plus globale de la qualité de la cohorte ovocytaire. Par conséquent, les paramètres qui influent sur la sévérité des anomalies présentes peuvent être distincts de ceux qui influencent le nombre total d'anomalies par tentative, ce qui pourrait expliquer nos résultats.

Le taux de LH ainsi que l'insulinorésistance, évaluée à travers l'insulinémie et surtout l'indice HOMA, pourraient être interprétés comme des marqueurs de la gravité du SOPK, comme le met en évidence notre étude en soulignant leur corrélation significative avec le score AOQI. Cette association renforce l'idée de leur influence

potentielle sur le déroulement de la folliculogénèse. Cependant, il est important de noter que malgré cette association, ces paramètres ne semblent pas avoir d'impact significatif sur les taux d'accouchements et de fausses couches dans notre étude. Cela pourrait être dû à la complexité de la fertilité chez les patientes SOPK, qui dépend de nombreux autres facteurs, comme nous venons de le voir. Ainsi, bien que ces marqueurs de sévérité puissent influencer la morphologie (et peut-être la qualité) ovocytaire, leur effet sur les résultats de grossesse peut être modulé par d'autres facteurs...

Notre étude comportait plusieurs limites. Tout d'abord, malgré une période d'inclusion de 10 ans, notre échantillon de patientes était relativement restreint. Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que toutes les patientes suivies dans notre centre d'AMP n'ont pas systématiquement réalisé un bilan hormonal et métabolique dans le cas où une évaluation complète d'infertilité avait déjà été effectuée en dehors de l'hôpital. De plus, l'association d'un diagnostic de SOPK selon les critères stricts utilisés dans notre série et la présence d'anomalies du spermogramme nécessitant une technique d'ICSI a encore réduit le nombre de patientes éligibles pour notre étude. On peut également noter l'impact de la pandémie de COVID-19 qui a entraîné une diminution du nombre de tentatives de FIV pendant une petite partie de la période d'inclusion. Une autre limite de notre étude concerne la prise en charge des patientes présentant un bilan métabolique perturbé. Toutes ces patientes ont bénéficié de conseils diététiques et d'hygiène de vie adaptés, et dans certains cas, d'une prescription de metformine si cela était jugé nécessaire par leur médecin référent. Cependant, étant donné la difficulté à obtenir des données précises sur la durée et l'observance de ces

prises en charge, il est compliqué d'exclure totalement un éventuel biais de ces facteurs sur les résultats obtenus dans notre série.

En conclusion, notre étude a permis de mettre en évidence l'impact de certains facteurs métaboliques cliniques et biologiques sur la morphologie ovocytaire chez les patientes SOPK. L'insulinorésistance, évaluée par l'insulinémie à jeun et surtout par l'indice HOMA, est associée à une augmentation du score AOQI, suggérant une influence négative sur la qualité ovocytaire. Le RTH a montré une association avec le score MOMS, mettant en évidence les effets négatifs de la distribution abdominale de la graisse sur la qualité ovocytaire chez les patientes SOPK. En contraste avec les études antérieures, une corrélation inverse a été trouvée entre la LH et le score AOQI, soulignant des interactions complexes qui méritent une exploration plus approfondie. Ces constatations soulignent l'importance d'une approche globale pour la prise en charge des patientes SOPK afin d'améliorer leur fertilité et de minimiser les risques de complications obstétricales.

## **Références bibliographiques**

1. Shaaban Z, Khoradmehr A, Amiri-Yekta A, Nowzari F, Jafarzadeh Shirazi MR, Tamadon A. Pathophysiologic Mechanisms of Insulin Secretion and Signaling-Related Genes in Etiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Genet. Res.* 2021;2021:1-13.
2. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol. Metab.* 2020;35:100937.
3. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF III, McAllister JM. Augmented Androgen Production Is a Stable Steroidogenic Phenotype of Propagated Theca Cells from Polycystic Ovaries. *Mol. Endocrinol.* 1999;13:946-57.
4. Nelson VL, Qin K nan, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The Biochemical Basis for Increased Testosterone Production in Theca Cells Propagated from Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:5925-33.
5. 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* 2004;10:107-17.
6. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum. Reprod. Update* 2016;22:709-24.
7. Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2007;36:423-46.
8. Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:437-41.
9. Bouchard C, Després JP, Mauriège P. Genetic and Nongenetic Determinants of Regional Fat Distribution. *Endocr. Rev.* 1993;14:72-93.

10. Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Odén A, Holm G, et al. Adipose Tissue Has Aberrant Morphology and Function in PCOS: Enlarged Adipocytes and Low Serum Adiponectin, But Not Circulating Sex Steroids, Are Strongly Associated with Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96:E304-11.
11. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:48-53.
12. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:1929-35.
13. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003;52:908-15.
14. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic Ovary Syndrome: A Major Unrecognized Cardiovascular Risk Factor in Women. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2009;2:232-9.
15. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound Peripheral Insulin Resistance, Independent of Obesity, in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
16. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature Response to Luteinizing Hormone of Granulosa Cells from Anovulatory Women with Polycystic Ovary Syndrome: Relevance to Mechanism of Anovulation<sup>1</sup>. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:3984-91.
17. Nestler JE, Powers LP, MATT DW, Steingold KA, Plymate SR, RITTMASER RS, et al. A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome\*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;72:83-9.
18. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of Sex Hormone-Binding Globulin

- Production in the Human Hepatoma (Hep G2) Cell Line by Insulin and Prolactin\*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988;67:460-4.
19. 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.* 2008;90:1692-700.
  20. Mandelbaum J. Oocytes. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2000;15 Suppl 4:11-8.
  21. Fournier A, Torre A, Delaroche L, Gala A, Mullet T, Ferrières A, et al. Qualité ovocytaire et embryonnaire chez les femmes avec syndrome des ovaires polykystiques : état de l'art. *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie* 2017;45:429-38.
  22. Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Hum. Reprod.* 1999;14:167-71.
  23. 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.* 2003;31:350-4.
  24. Sahu B, Ozturk O, Ranierra 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.* 2008;277:239-44.
  25. 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* 2006;12:13-21.
  26. 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.* 2009;38:133-43.
  27. 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.* 2015;103:112-8.
28. Uk A, Decanter C, Grysole C, Keller L, Béhal H, Silva M, et al. Polycystic ovary syndrome phenotype does not have impact on oocyte morphology. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE [Internet]* 2022 [cité 2023 mai 18];20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8729101/>
29. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome†. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2023;38:1655-79.
30. Dewailly D, Pigny P, Soudan B, Catteau-Jonard S, Decanter C, Poncelet E, et al. Reconciling the Definitions of Polycystic Ovary Syndrome: The Ovarian Follicle Number and Serum Anti-Müllerian Hormone Concentrations Aggregate with the Markers of Hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95:4399-405.
31. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 2005;20:2893-8.
32. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet* 2005;366:1059-62.
33. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
34. Ghasemi A, Tohidi M, Derakhshan A, Hasheminia M, Azizi F, Hadaegh F. Cut-off points of homeostasis model assessment of insulin resistance, beta-cell function, and fasting serum insulin to identify future type 2 diabetes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Acta Diabetol.* 2015;52:905-15.
35. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic

- syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr. Disord.* 2013;13:47.
36. 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.* 2017;32:1716-22.
37. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, Balaban B, Brison D, Calderon G, Catt J, Conaghan J, et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum. Reprod.* 2011;26:1270-83.
38. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A, on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum. Reprod. Update* 2012;18:29-43.
39. Yan J, Wu K, Tang R, Ding L, Chen ZJ. Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *Sci. China Life Sci.* 2012;55:694-8.
40. Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, De Mouzon J, Hazout A, et al. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod. Biomed. Online* 2008;17:392-7.
41. Ng EHY, Ho PC. Ageing and ART: a waste of time and money? *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007;21:5-20.
42. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann. Hum. Genet.* 1980;44:151-64.
43. Balasch J. Ageing and infertility: an overview. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* 2010;26:855-60.
44. 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. *Fertil. Steril.* 2016;105:663-9.
45. Setti A, Halpern G, Braga D, Figueira R, Iaconelli A, Borges E. Association between parental anthropometric measures and the outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019;36:461-71.
  46. Schulte MMB, Tsai J he, Moley KH. Obesity and PCOS: The Effect of Metabolic Derangements on Endometrial Receptivity at the Time of Implantation. *Reprod. Sci.* 2015;22:6-14.
  47. Srikanthan P, Seeman TE, Karlamangla AS. Waist-Hip-Ratio as a Predictor of All-Cause Mortality in High-Functioning Older Adults. *Ann. Epidemiol.* 2009;19:724-31.
  48. La Vignera S, Condorelli R, Bellanca S, La Rosa B, Mousavi A, Busà B, et al. Obesity is associated with a higher level of pro-inflammatory cytokines in follicular fluid of women undergoing medically assisted procreation (PMA) programs. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011;15:267-73.
  49. Maeda A, Inoue N, Matsuda-Minehata F, Goto Y, Cheng Y, Manabe N. The Role of Interleukin-6 in the Regulation of Granulosa Cell Apoptosis During Follicular Atresia in Pig Ovaries. *J. Reprod. Dev.* 2007;53:481-90.
  50. Revelli A, Delle Piane L, Casano S, Molinari E, Massobrio M, Rinaudo P. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* 2009;7:40.
  51. Robker RL, Wu LLY, Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J. Reprod. Immunol.* 2011;88:142-8.
  52. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018;110:364-79.
  53. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81:302-9.

54. Cai WY, Luo X, Lv HY, Fu KY, Xu J. Insulin resistance in women with recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22:916.
55. Liu Y, Du M, Gan Y, Bao S, Feng L, Zhang J. Triglyceride Induced Metabolic Inflammation: Potential Connection of Insulin Resistance and Recurrent Pregnancy Loss. *Front. Endocrinol.* 2021;12:621845.
56. Ispasoiu CA, Chicea R, Stamatian FV, Ispasoiu F. High Fasting Insulin Levels and Insulin Resistance May Be Linked to Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss: A Case-Control Study. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:576926.
57. Freis A, Renke T, Kämmerer U, Jauckus J, Strowitzki T, Germeyer A. Effects of a hyperandrogenaemic state on the proliferation and decidualization potential in human endometrial stromal cells. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017;295:1005-13.
58. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 Expression by Testosterone in Vitro and in the Endometrium of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:238-43.
59. Jena D, Choudhury AK, Mangaraj S, Singh M, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Study of Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Thickness and Its Correlation with Cardiometabolic Risk Factors and Hormonal Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018;22:321-7.
60. Yang W, Yang R, Lin M, Yang Y, Song X, Zhang J, et al. Body mass index and basal androstenedione are independent risk factors for miscarriage in polycystic ovary syndrome. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* 2018;16:119.
61. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic Ovarian Syndrome: Evidence that Flutamide Restores Sensitivity of the Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator to Inhibition by Estradiol and Progesterone<sup>1</sup>. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:4047-52.
62. 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. 2016;7:10055.

63. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Hum. Reprod. Update 2011;17:17-33.

**AUTEURE: Nom : DELATTRE**  
**Date de soutenance : 19 octobre 2023**

**Prénom : Philippine**

**Titre de la thèse :** Impact de l'insulinorésistance et des paramètres métaboliques sur la morphologie ovocytaire chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques: étude rétrospective d'une cohorte de 2 000 ovocytes

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

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

**DES :** *Gynécologie médicale*

**Mots-clés :** Morphologie ovocytaire, qualité ovocytaire, syndrome métabolique, insulinorésistance

**Résumé :**

**CONTEXTE :** Le syndrome métabolique est fréquent chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), car ces pathologies partagent un mécanisme clé : l'insulinorésistance. L'hyperinsulinisme compensatoire aggrave les manifestations du SOPK et affecte la folliculogénèse, altérant potentiellement la qualité ovocytaire. Notre objectif était donc d'explorer l'impact de l'insulinorésistance et des paramètres clinico-biologiques du syndrome métabolique sur la morphologie ovocytaire chez les patientes SOPK.

**MÉTHODE :** Étude rétrospective, monocentrique réalisée entre janvier 2009 et novembre 2019 chez des patientes présentant un SOPK et ayant bénéficié d'un bilan métabolique en hôpital de jour du CHU de Lille lors de leur prise en charge en fécondation in-vitro avec micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (FIV-ICSI) pour altérations spermatiques de leur conjoint. Les critères d'exclusions étaient les diagnostics différentiels de SOPK, les patientes présentant une baisse de réserve ovarienne et les cycles réalisés en protocoles semi-naturels. Le critère de jugement principal était l'évaluation de la morphologie ovocytaire à travers les scores AOQI (average oocyte quality index) et MOMS (metaphase II oocyte morphological scoring system). Les objectifs secondaires étaient le nombre d'accouchements cumulés et le nombre de fausses couches cumulées.

**RÉSULTATS :** Nous avons inclus 131 patientes ayant réalisé 263 cycles et permettant ainsi l'analyse de 2036 ovocytes. Le score AOQI augmentait de manière significative avec l'augmentation de l'insulinémie et de l'indice HOMA. Paradoxalement, ce score diminuait avec l'élévation du taux de LH. Seul le rapport taille sur hanche (RTH) a démontré une association significative avec le score MOMS. Cependant, ces paramètres n'avaient aucune incidence sur les taux cumulés d'accouchements ou de fausses couches.

**CONCLUSION :** Un RTH élevé, indicateur de graisse viscérale, ainsi que la présence d'une insulinorésistance semblent avoir un effet négatif sur la qualité ovocytaire, sans toutefois influencer les taux d'accouchements ou de fausses couches. De manière surprenante, en contraste avec la littérature existante, un taux élevé de LH semble être lié à une meilleure morphologie ovocytaire.

**Composition du Jury :**

**Présidente : Pr Sophie CATTEAU-JONARD**

**Assesseurs : Dr Anne-Laure BARBOTIN  
Dr Camille ROBIN**

**Directeur de thèse : Dr Geoffroy ROBIN**