

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par**

**Christelle PICHARD**

*Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2013*

Impact de l'obésité féminine sur les taux de succès en Fécondation In Vitro : résultats d'une étude rétrospective réalisée au CHU de Nantes

**Président :** Mme Sylvie PLESSARD, PU-PH en Chimie Thérapeutique

**Membres du jury :** M. Miguel JEAN, MCU-PH en Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction  
Mme Pascale ROUSSEAU, Docteur en Pharmacie

## Remerciements

À Mme Sylvie PLESSARD,

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Au Dr Miguel JEAN,

Pour le temps consacré à diriger mon travail, ainsi que pour toute son aide et ses conseils.

À Mme Pascale ROUSSEAU,

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Au Dr Agnès COLOMBEL,

Pour avoir répondu à mes questions.

Au Pr Jean-Benoît HARDOUIN,

Pour m'avoir confirmé les tests et le logiciel statistiques à utiliser.

À ma famille, ma belle famille, et mes amis,

Pour leur soutien constant au cours de ces longues années d'études.

À Yohann, mon mari,

Pour son amour et ses encouragements qui m'ont été indispensables.

## Table des matières

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	6
Liste des abréviations.....	7
Introduction.....	9
<b>PARTIE I : L'OBÉSITÉ ET SON IMPACT SUR LA FERTILITÉ .....</b>	<b>10</b>
<b>1. L'obésité : Généralités.....</b>	<b>11</b>
1.1. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) ou Body Mass Index (BMI).....	11
1.2. Définition de l'obésité .....	11
1.3. L'obésité : des déterminants multiples .....	15
1.4. L'épidémiologie de l'obésité chez l'homme et chez la femme .....	16
1.5. Les conséquences de l'obésité .....	20
<b>2. Effets de l'obésité sur la fertilité féminine.....</b>	<b>22</b>
2.1. La sexualité des femmes obèses .....	22
2.2. L'obésité et son impact sur la fertilité féminine.....	24
<b>PARTIE II : LE DÉsir D'ENFANT ET SA MÉDICALISATION .....</b>	<b>37</b>
<b>1. L'infertilité .....</b>	<b>38</b>
1.1. Définition de l'infertilité .....	38
1.2. Quelques chiffres.....	38
1.3. Quand consulter ? .....	39
1.4. Les facteurs de risque d'infertilité.....	39
1.5. Le bilan standard d'infertilité .....	42
1.6. Les causes d'infertilité .....	46
<b>2. L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).....</b>	<b>47</b>
2.1. Généralités sur l'AMP .....	47
2.2. Les différentes étapes d'une FIV .....	49
2.3. Les médicaments utilisés en FIV .....	55
2.4. Les protocoles utilisés en FIV .....	59

PARTIE III : ÉTUDE AU CHU DE NANTES .....	61
<b>1. Objectifs de l'étude</b> .....	62
<b>2. Matériel</b> .....	62
<b>3. Méthodes</b> .....	63
3.1. Caractéristiques comparées entre les deux groupes .....	63
3.2. Tests utilisés pour l'analyse statistique et seuil de signification.....	65
<b>4. Résultats</b> .....	66
4.1. Facteurs confondants .....	66
4.2. Réponse à la stimulation .....	70
4.3. Résultats de la tentative de FIV .....	72
<b>5. Discussion des résultats</b> .....	77
5.1. Facteurs confondants .....	77
5.2. Réponse à la stimulation .....	81
5.3. Résultats de la tentative de FIV .....	84
5.4. Les limites de notre étude .....	88
<b>6. Prise en charge de la patiente obèse</b> .....	91
6.1. Moyens de prise en charge : acteurs médicaux et centres spécialisés.....	91
6.2. Méthodes de prise en charge.....	93
6.3. La patiente obèse dans le service d'AMP .....	101
6.4. La patiente infertile et obèse à l'officine : conseils et orientation .....	103
6.5. Polémique sur la prise en charge des patientes obèses en AMP.....	105
 Conclusion .....	 106
Bibliographie .....	109

## Liste des figures

**Figure n°1** : Les représentations schématiques de l'obésité gynoïde et androïde

**Figure n°2** : Répartition de la population en fonction du niveau d'IMC

**Figure n°3** : La prévalence de l'obésité de 1997 à 2012

**Figure n°4** : Évolution du tour de taille depuis 1997

**Figure n°5** : Évolution du seuil de tour de taille NCEP et IDF chez les hommes et les femmes

**Figure n°6** : Le cercle vicieux de l'obésité

**Figure n°7** : Obésité et perturbation de la régulation hormonale

**Figure n°8** : Le pourcentage de grossesses par cycle en fonction de l'âge

**Figure n°9** : Image échographique d'un ovaire au 3<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel

**Figure n°10** : Les principales causes d'infertilité féminine d'après Thonneau

**Figure n°11** : Les principales causes d'infertilité masculine d'après Thonneau

**Figure n°12** : Les principales étapes d'une FIV au laboratoire

**Figure n°13** : Une FIV classique

**Figure n°14** : Une FIV-ICSI

**Figure n°15** : Un ovocyte fécondé présentant 2 pronucleï

**Figure n°16** : Les sites d'action des médicaments utilisés en FIV

**Figure n°17** : Les 3 principaux protocoles utilisés en FIV

**Figure n°18** : Issues des FIV/FIV-ICSI chez les femmes obèses et non obèses de notre étude

**Figure n°19** : Répartition des centres spécialisés en France

**Figure n°20** : Les centres spécialisés dans l'obésité en Pays de Loire

**Figure n°21** : Conditionnement du médicament ALLI®

**Figure n°22** : Les principales techniques de chirurgie bariatrique

## Liste des tableaux

**Tableau I** : La classification selon l'IMC

**Tableau II** : Risque cardio-métabolique utilisant deux facteurs combinés : l'IMC et le tour de taille

**Tableau III** : Complications de la grossesse liées à l'obésité

**Tableau IV** : Arsenal pharmacologique de la stimulation ovarienne en FIV

**Tableau V** : Caractéristiques du couple

**Tableau VI** : Protocoles utilisés

**Tableau VII** : Rang de tentative

**Tableau VIII** : Caractéristique de l'infertilité (primaire ou secondaire)

**Tableau IX** : Durée de l'infertilité

**Tableau X** : Taux de FIV et d'ICSI

**Tableau XI** : Pourcentage de femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques

**Tableau XII** : Dose de gonadotrophines utilisée et durée de stimulation

**Tableau XIII** : Réponse à la stimulation

**Tableau XIV** : Taux de fécondation

**Tableau XV** : Taux d'annulations de cycles

**Tableau XVI** : Taux d'annulations de transferts

**Tableau XVII** : Résultats en termes d'implantations et de grossesses

**Tableau XVIII** : Taux de FCS

**Tableau XIX** : Taux d'accouchements

**Tableau XX** : Taux de morts per partum et néonatales

**Tableau XXI** : Taux de naissances prématurées selon le terme de la grossesse

**Tableau XXII** : Repères de consommation correspondant aux objectifs du PNNS

## Liste des abréviations

AMH : Anti-Müllerian Hormone (Hormone Anti-Müllérienne)

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ARS : Agence Régionale de Santé

BMI : Body Mass Index

CFA : Compte des Follicules Antraux

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

FCS : Fausse Couche Spontanée

FIV : Fécondation In Vitro

FIV-ICSI : Fécondation In Vitro avec microinjection d'un spermatozoïde (Intra Cytoplasmic Sperm Injection)

FSH : Follicle Stimulating Hormone (Hormone FolliculoStimulante)

GEU : Grossesse Extra Utérine

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

hCG : hormone Chorionique Gonadotrophine

HSG : HystéroSalpingoGraphie

HTA : HyperTension Artérielle

IDF : International Diabete Federation

IGFBP1 : Insulin Growth Factor Binding Protein 1

IUI : Insémination Intra Utérine

IL-6 : InterLeukine 6

IM : IntraMusculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

INCa : Institut National du Cancer

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRDES : Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé

LH : Luteinizing Hormone (Hormone Lutéinisante)

LIF : Leukaemia Inhibitory Factor

NCEP : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

OATS : OligoAsthénoTératoSpermie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPK : Ovaires PolyKystiques

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor type 1

PNNS : Programme National Nutrition Santé

SA : Semaines d'Aménorrhées

SC : Sous Cutanée

SHBG : Sex Hormon Binding Globulin

SHO : Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne

SOFRES : SOciété Française d'Enquêtes par Sondages

SOPK : Syndrome des Ovaires PolyKystiques

TNF : Tumor Necrosis Factor

## Introduction

L'obésité apparaît dans notre société comme le nouveau mal du siècle et le nombre de femmes obèses en âge de procréer est en accroissement à l'échelle nationale et mondiale.

Les soignants des services d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) rencontrent donc de plus en plus de femmes obèses hypofertiles, patientes qu'ils n'avaient pas l'habitude de prendre en charge il y a une vingtaine d'années.

Ces femmes, en plus des difficultés liées au parcours de médicalisation de leur désir d'enfant, vont également se retrouver confrontées au problème de leur poids.

La première partie du travail sera consacrée à l'obésité et à la manière dont elle peut impacter sur la fertilité. À cette occasion seront rappelées la définition de l'obésité, la situation épidémiologique en France et dans le monde, ainsi que les causes et les conséquences de cette maladie. Seront ensuite détaillés les effets néfastes de l'obésité au niveau de la fertilité naturelle.

La femme obèse ainsi confrontée à son infertilité peut se diriger vers les services d'AMP. Dans une deuxième partie, nous présenterons donc ce qu'est l'infertilité, l'AMP et les différentes étapes d'une Fécondation In Vitro (FIV). Ainsi nous mettrons en lumière les obstacles que peuvent rencontrer les couples et notamment la femme pendant ce parcours.

Enfin, on se posera la question : existe-t-il un impact négatif de l'obésité féminine sur les taux de succès en FIV ? On y répondra dans notre troisième partie au travers d'une étude rétrospective réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes comparant des femmes obèses à des femmes non obèses. Nous comparerons ensuite les résultats par rapport à d'autres études ayant été effectuées sur ce sujet.

Nous discuterons également de la manière dont peuvent être prises en charge ces femmes obèses hypofertiles que ce soit en consultation d'AMP ou à l'officine.

# PARTIE I : L'OBÉSITÉ ET SON IMPACT SUR LA FERTILITÉ

## 1. L'obésité : Généralités

### 1.1. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) ou Body Mass Index (BMI)

L'IMC (ou BMI) est une mesure simple du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

Cette mesure s'applique aux deux sexes, à toutes les tranches d'âge adulte (on exclut les enfants, les personnes âgées à partir de 65 ans et les femmes enceintes).

L'IMC est corrélé à la quantité de masse adipeuse de manière indirecte ; ainsi cette mesure est approximative car au niveau individuel, l'IMC ne correspond pas à la même masse grasseuse selon les individus. Cependant il s'agit de la mesure la plus simple pour estimer cette masse grasseuse. Il existe en effet des méthodes plus sophistiquées (évaluation par absorptiométrie, tomographie par densitométrie, résonance magnétique) mais qui sont beaucoup trop coûteuses pour être disponibles en routine.

### 1.2. Définition de l'obésité

#### **Selon l'OMS**

Selon l'OMS, l'obésité se définit comme une accumulation excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé.

En 1997, l'OMS tenant compte du développement épidémique mondial de l'obésité et de ses conséquences sur la santé a décidé de classer l'obésité parmi les maladies car elle met en cause le bien-être physique, psychologique et social de l'individu. (Basdevant *et al*, 2004)

L'IMC est le critère diagnostique de l'obésité. Selon l'OMS, l'obésité est définie à partir d'un IMC supérieur ou égal à 30.

**Tableau I** : La classification selon l'IMC (Ciangura *et al*, 2011)

Classification des indices de masse corporelle (IMC).

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classification (adulte, homme ou femme)</b>
< 18,5	Maigre
18,5 - 24,9	Poids de référence
25 - 29,9	Surpoids
≥ 30	Obésité
35 - 39,9	Obésité sévère
≥ 40	Obésité massive ou morbide <sup>®</sup>

Trois catégories d'obésité peuvent être différenciées :

- L'obésité modérée lorsque l'IMC est compris entre 30 et 34.9.
- L'obésité sévère lorsque l'IMC est compris entre 35 et 39,9.
- L'obésité morbide lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 40.

### **Les limites de l'IMC**

La définition par l'IMC a ses limites. En effet, il est également important de prendre en compte d'autres facteurs, notamment la répartition du tissu adipeux. (Basdevant *et al*, 2004)

### ***La répartition des graisses***

Deux types d'obésité peuvent être définies selon la répartition des graisses : l'obésité gynoïde lorsque les graisses sont principalement situées dans la partie basse du corps ; et l'obésité androïde lorsque l'excès de graisses se retrouve essentiellement au niveau de la partie supérieure du corps.

On parle d'obésité gynoïde lorsque les graisses sont principalement situées dans la partie basse du corps (au niveau des cuisses, des fesses et des hanches) comme c'est souvent le cas chez les femmes.

L'obésité androïde, elle, est définie lorsque l'excès de graisses se retrouve essentiellement au niveau de la partie supérieure du corps, notamment dans la partie de l'abdomen située au-dessus de l'ombilic (équivalente de l'obésité abdominale). Ce type d'obésité est plus fréquent chez les hommes.

De manière caricaturale, on parle de forme de poire ou de pomme.



**Figure n° 1** : Les représentations schématiques de l'obésité gynoïde et androïde (site francophone de l'obésité, 2013)

### ***Les risques associés à chaque type d'obésité***

Il est important de faire la différenciation car les risques ne sont pas les mêmes selon le type d'obésité.

En effet, l'obésité androïde est associée à un risque accru de diabète, d'hypertension, d'hypertriglycémie, de maladies cardio-vasculaires et d'anomalies endocriniennes (engendrant entre autres des troubles de la fertilité) (Després, 2007)

Alors que l'obésité gynoïde se complique rarement sur les plans métabolique, hormonal, ou vasculaire, mais est souvent associée à des problèmes veineux et articulaires des membres inférieurs. (Després, 2007)

### **Les outils de mesure et les valeurs seuils**

La mesure du tour de taille permettra de différencier l'obésité gynoïde de l'obésité androïde.

Différents seuils ont été établis pour définir l'adiposité abdominale :

- Le seuil IDF (International Diabete Federation) parle d'adiposité abdominale pour des valeurs de tour de taille respectivement supérieures ou égales à 80 cm chez la femme et 94 cm chez l'homme.
- Le seuil NCEP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) est de 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme.

Un tour de taille situé au-delà de ces seuils est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire et d'insulinorésistance.

Ainsi la mesure du tour de taille associée au calcul de l'IMC permet de définir le niveau de risque cardio-métabolique.

**Tableau II** : Risque cardio-métabolique utilisant deux facteurs combinés : l'IMC et le tour de taille (Durrer *et al*, 2008)

Classification	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classe d'obésité	RISQUE	
			Tour de taille	
			♂ ≥ 94 cm ♀ ≥ 80 cm	♂ > 102 cm ♀ > 88 cm
Maigreur	< 18,5		-	-
Normal	18,5 - 24,9		-	faible
Excès pondéral	25,0 - 29,9	surpoids	modéré	élevé
Obésité	30,0 - 34,9	I	élevé	très élevé
	35,0 - 39,9	II	très élevé	très élevé
	> 40,0	III	extrêmement élevé	extrêmement élevé

### 1.3. L'obésité : des déterminants multiples

L'étiologie de l'obésité est multifactorielle avec une prédominance des facteurs environnementaux sur les facteurs génétiques.

Il y a 30 ans, Pierre Aimez avait déjà proposé cette élégante formule : l'hérédité prédispose, l'environnement propose, la psychologie impose. (Apfeldorfer, 2011)

Dans les facteurs de développement de l'obésité, on retrouvera donc des facteurs génétiques, mais aussi des facteurs environnementaux et psycho-sociaux. Combinés à une balance énergétique positive (excès d'apports ou défauts de dépenses), ces facteurs vont entraîner un gain progressif de masse grasse, qui peut aboutir à une obésité.

#### **Les facteurs génétiques**

Dans de très rares cas, la génétique seule sera responsable de l'obésité et l'environnement ne sera pas impliqué. Ainsi, seulement 6 atteintes monogéniques ont été identifiées comme responsables d'obésité pour moins de 150 individus. (INSERM, 2006)

Dans la plupart des cas, l'obésité est le résultat de l'interaction gènes/environnement. Cette interaction peut être illustrée par l'image suivante : la génétique constitue la gâchette du fusil armé et l'environnement représente le doigt pressant sur cette gâchette. (Durrer *et al*, 2008)

#### **Les facteurs environnementaux, psychologiques et sociaux**

L'alimentation implique également les aspects sociaux, culturels et émotionnels de la vie quotidienne.

Ainsi, les habitudes familiales, les sollicitations professionnelles, l'arrêt du tabac, un état anxio-dépressif sont autant de facteurs qui vont conditionner la prise alimentaire.

De plus, la surabondance des produits alimentaires attirants et accessibles à tous a également contribué au développement de l'obésité.

## **Le déséquilibre de la balance énergétique**

Quels que soient la susceptibilité génétique, l'environnement et la situation psychologique de l'individu, la prise de poids ne peut survenir que s'il existe au préalable, et de façon prolongée, un déséquilibre du bilan énergétique et donc un excès des apports alimentaires par rapport aux dépenses.

Un excès d'apport n'a pas besoin d'être important pour entraîner une prise de poids. Un bilan énergétique très faiblement positif cumulé sur des années peut être à l'origine d'un gain de masse grasse de plusieurs kilos.

De même, si la dépense énergétique diminue, et que l'apport reste inchangé, la balance énergétique sera positive et pourra entraîner une prise de poids.

### **1.4. L'épidémiologie de l'obésité chez l'homme et chez la femme**

#### **À l'échelle mondiale**

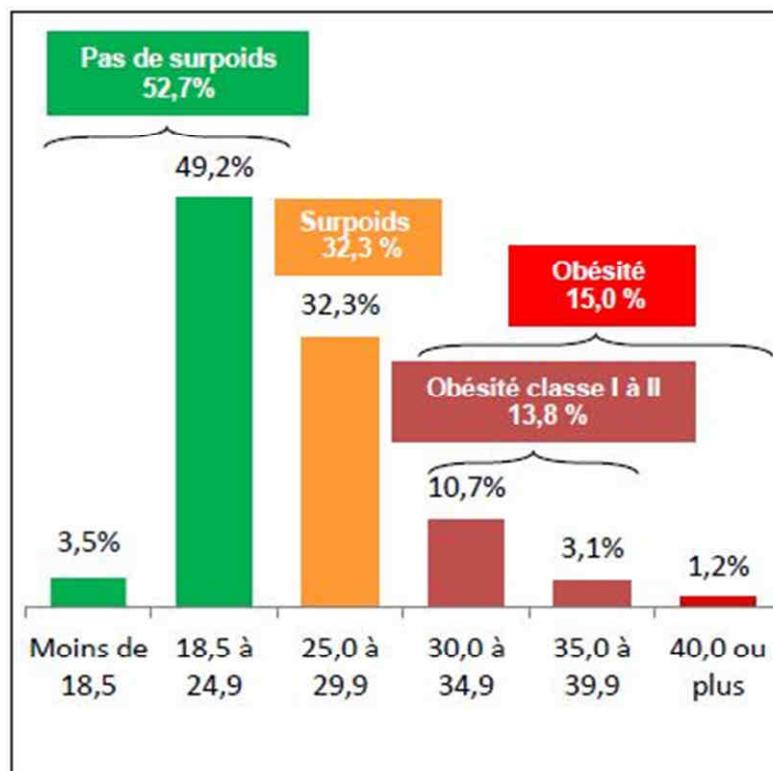
D'après les estimations mondiales de l'OMS en 2008, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980. Cette année là, le surpoids concernait 1,4 milliard de personnes de 20 ans et plus, parmi lesquelles plus de 200 millions d'hommes et près de 300 millions de femmes souffraient d'obésité. (OMS, 2013)

L'obésité a atteint les proportions d'une épidémie mondiale. En 2013, 2,8 millions de personnes au moins décèdent chaque année du fait de leur surpoids ou de leur obésité. (OMS, 2013)

#### **À l'échelle nationale**

Depuis 15 ans, à l'initiative du laboratoire Roche, l'étude OBEPI analyse tous les trois ans la prévalence du surpoids et de l'obésité en France. Cette étude s'effectue par questionnaire postal auto-administré. L'enquête la plus récente a été réalisée en 2012.

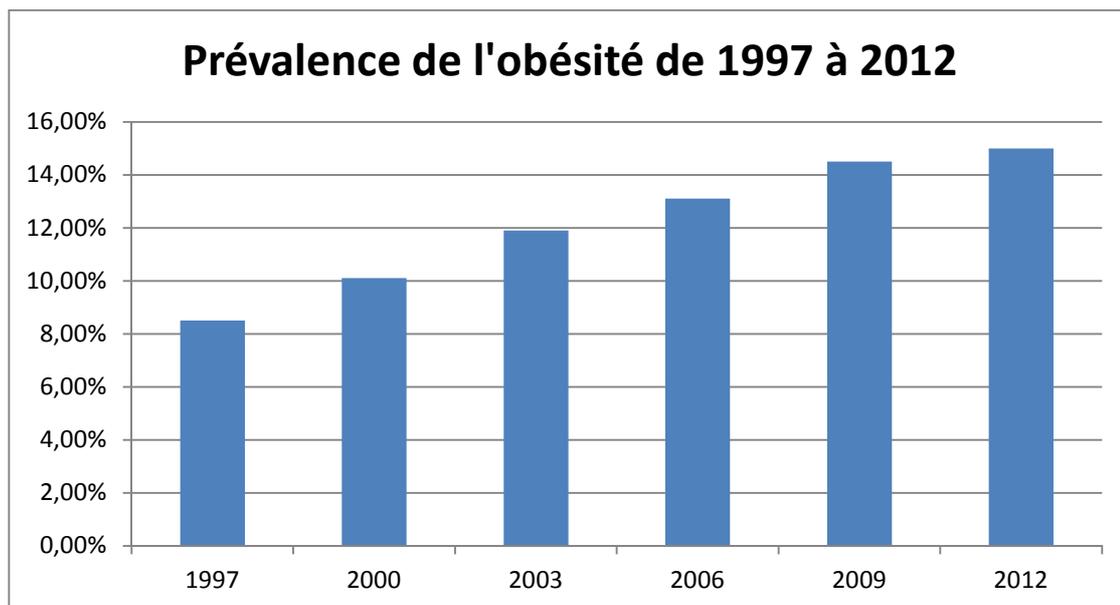
## La prévalence du surpoids et de l'obésité



**Figure n°2** : Répartition de la population en fonction du niveau d'IMC (OBEPI, 2012)

En 2012, 32,3 % des adultes français de plus de 18 ans sont en surpoids, et 15 % sont obèses. Si on extrapole les chiffres à la population française, on obtient presque 15 millions de Français en surpoids et près de 7 millions d'obèses dans la population adulte de plus de 18 ans.

### **La prévalence de l'obésité et son évolution depuis 1997**



**Figure n°3** : La prévalence de l'obésité de 1997 à 2012 (OBEPI, 2012)

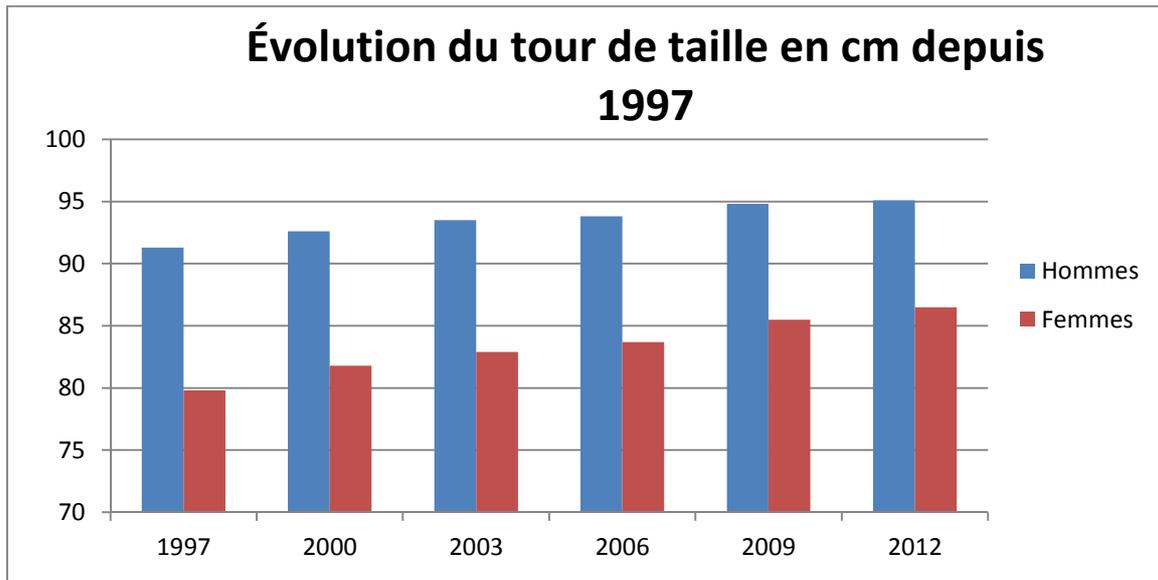
L'augmentation de la prévalence de l'obésité se poursuit mais on observe une tendance à la décélération (augmentation modeste entre 2009 et 2012).

La prévalence de l'obésité augmente régulièrement avec l'âge.

L'augmentation la plus importante entre 2009 et 2012 est celle qui touche les 18-24 ans (+35 %), population en âge de procréer.

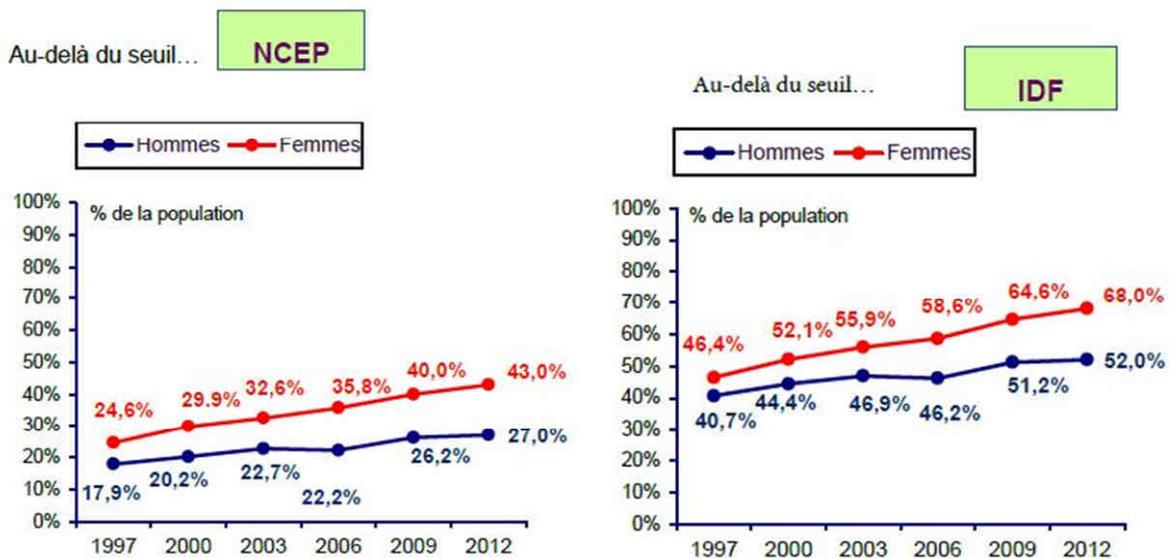
De plus, en 2012, comme depuis 2003, on observe que la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (respectivement 15.7 % et 14.3 %).

## L'évolution du tour de taille depuis 1997



**Figure n°4** : Évolution du tour de taille depuis 1997 (OBEPI, 2012)

Ainsi, chez l'homme, le tour de taille moyen a augmenté de 3,8 cm en 15 ans, passant de 91,3 cm en 1997 à 95,1 cm en 2012. Tandis que chez les femmes, le tour de taille moyen a augmenté de 6,7 cm en 15 ans, passant de 79,8 cm en 1997 à 86,5 cm en 2012.



**Figure n°5** : Évolution du seuil de tour de taille NCEP et IDF chez les hommes et les femmes (OBEPI, 2012)

Ainsi quel que soit le seuil considéré, le pourcentage de la population adulte française se situant au dessus de ces seuils est en constante augmentation.

## 1.5. Les conséquences de l'obésité

### **Les conséquences de l'obésité sur la santé physique**

Les complications sont nombreuses. Elles peuvent être d'ordre cardio-vasculaires (hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral), respiratoires (dyspnée, asthme), mécanique (gonarthrose, lombalgies), digestives (hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien), cancéreuses (cancers du sein, des ovaires) et endocriniennes (diabète de type II, troubles de l'ovulation).

Les mécanismes hormonaux qui conduisent à des troubles de l'ovulation seront détaillés par la suite dans ce travail.

Certaines de ces complications sont donc bénignes mais peuvent altérer plus ou moins fortement la qualité de vie de ces patients (arthrose, lombalgies, dyspnée, reflux gastro-œsophagien...), d'autres engendrent un risque de mortalité accrue parmi la population adulte obèse (événements cardio-vasculaires, cancers...).

Ainsi, selon Ciangura *et al*, l'espérance de vie serait réduite de 2 à 4 ans pour un IMC compris entre 30 et 35 et de 8 à 10 ans pour un IMC compris entre 40 et 45, ce qui est comparable à l'excès de mortalité lié au tabac. (Ciangura *et al*, 2011)

### **Les conséquences économiques de l'obésité**

Le développement de l'obésité est un problème de santé publique où la dimension économique est omniprésente.

Les coûts de l'obésité peuvent être distingués en coûts directs et indirects.

Les coûts directs sont liés aux dépenses de santé dues à des maladies qui sont apparues en conséquence de l'obésité.

Les coûts indirects sont eux principalement représentés par les arrêts de travail plus nombreux chez les personnes obèses où des revenus de remplacement sont versés par le système de sécurité sociale.

Selon une enquête menée en 2002 par l'IRDES (Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé), les dépenses de santé liées à l'obésité atteignent 2,6 milliards d'euros et du point de vue de l'assurance maladie, les montants remboursés liés à l'obésité sont de 2,1 milliards d'euros et atteignent 3,3 milliards d'euros en 2002 si l'on intègre les indemnités journalières dans ces calculs. (Emery *et al*, 2007)

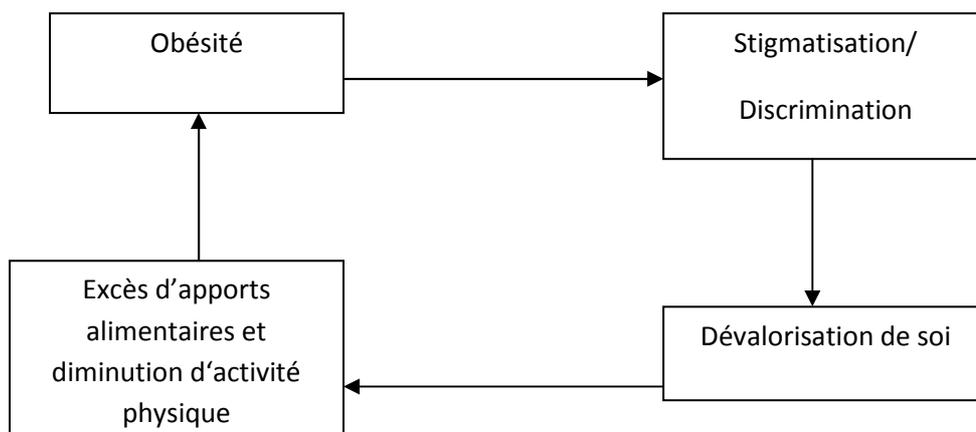
### Les conséquences psychologiques et sociales de l'obésité

Les obèses subissent des discriminations, et cela commence dès l'enfance. Il a été montré que dès 3 ans, des enfants manifestent des comportements de discrimination à l'égard de sujets obèses, adultes ou enfants. (Basdevant *et al*, 2004)

Cette discrimination se retrouve plus tard, notamment lors de la recherche d'un emploi.

Les personnes obèses sont victimes de discrimination même de la part des professionnels de santé. Ainsi les femmes obèses sont moins enclines à consulter un professionnel de santé, ce qui nuit à l'optimisation de leur état de santé. (Le journal de la communauté universitaire, 2011)

Cette discrimination peut aussi entraîner une altération de l'image de soi et même parfois provoquer une dépression, ce qui peut engendrer un cercle vicieux, comme cela est illustré ci-dessous.



**Figure n°6** : Le cercle vicieux de l'obésité (Basdevant *et al*, 2004)

## **2. Effets de l'obésité sur la fertilité féminine**

### **2.1. La sexualité des femmes obèses**

Au cours du premier entretien en consultation d'infertilité, la question de la fréquence des rapports sexuels est posée.

On peut donc naturellement se demander s'il existe une éventuelle différence entre la sexualité de la femme obèse et celle de la femme avec un IMC normal.

#### **Étude de Nathalie Bajos en 2006 (Bajos *et al*, 2006)**

L'étude de Nathalie Bajos réalisée en 2006 montre que les femmes obèses ont une activité sexuelle et que l'obésité a une influence limitée sur celle-ci.

En effet, s'il est vrai que les femmes obèses ont 30 % moins de chances de rencontrer un partenaire, lorsqu'elles en ont un, elles ont une activité sexuelle et un degré de satisfaction comparable à ceux des femmes de poids normal.

#### **Étude de Valérie Weckel en 2012 (Weckel, 2012)**

Plus récemment en 2012, Valérie Weckel, sage-femme, a réalisé un mémoire de sexologie sur la représentation de la sexualité de la femme obèse chez les soignants. Un questionnaire a été élaboré à l'attention des femmes obèses et un autre à l'attention des soignants. Dans le questionnaire destiné aux femmes obèses, à la question « l'obésité vous semble-t-elle un obstacle à la sexualité ? » Les femmes obèses ont répondu non en majorité (60.71 %)

Alors qu'en 2009, l'institut SOFRES (Société Française d'Enquêtes par Sondages) enquêtait sur la sexualité des Français et montrait que les femmes tous poids confondus étaient satisfaites de leur vie sexuelle à 63 % (SOFRES, 2009), dans l'enquête menée par notre sage-femme en 2012, les femmes obèses considèrent à 75 % que leur vie sexuelle est plutôt satisfaisante, voire très satisfaisante.

Ainsi, l'obésité ne semble pas être un obstacle à une vie sexuelle épanouie. La diminution du nombre de rapports sexuels n'a pas donc pas plus de raison d'être observée chez les femmes obèses en couple que chez les femmes de poids normal. Cela ne peut donc pas expliquer leur infertilité.

## 2.2. L'obésité et son impact sur la fertilité féminine

La fertilité des femmes obèses est diminuée. Cela est un fait confirmé par de nombreuses études. Le risque de mettre plus d'un an à concevoir est augmenté de 78 % en cas d'obésité (Cedrin-Durnerin *et al*, 2010); et les femmes obèses ont trois fois plus de risque d'être confrontées à une infertilité que les femmes dont l'IMC est normal. (Brewer *et al*, 2010)

Pour expliquer cette hypofertilité, plusieurs hypothèses ont été avancées.

En premier lieu, un nombre diminué de rapports sexuels et un taux d'insatisfaction sexuel majoré ont été avancés. (Sarfati *et al*, 2010)

Mais comme nous l'avons vu précédemment, des études menées sur ce sujet démontrent que l'obésité n'empêche pas la femme obèse d'avoir des rapports sexuels.

L'hypothèse de la diminution de rapports sexuels étant écartée, il faut donc envisager d'autres voies.

Ainsi, on constate que l'obésité est souvent associée à de nombreuses modifications hormonales qui peuvent être à l'origine d'une dysovulation voire d'une anovulation. Ces modifications peuvent être liées à un Syndrome des Oaires PolyKystiques (SOPK). En effet, la majorité des femmes atteintes de SOPK présentent un excès de poids.

Cependant, l'hypofertilité liée à l'obésité n'est pas seulement dûe à une dysovulation/anovulation (qu'elle soit reliée à un SOPK ou non). En effet, la diminution de la fertilité persiste chez les femmes en surpoids ou obèses ovulant normalement.

D'autres hypothèses sont donc à l'étude, et notamment l'éventuel impact de l'obésité sur la qualité ovocytaire, l'implantation et le développement embryonnaire.

De plus, si la fertilité correspond à une aptitude à concevoir, c'est la naissance d'un enfant qui en est le but ultime. Ainsi nous verrons aussi que l'obésité peut impacter sur les issues de grossesse, notamment en augmentant le nombre de fausses couches précoces.

## **Obésité et perturbation de la régulation hormonale**

L'obésité peut impacter de manière négative la fertilité en perturbant la régulation hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui crée des troubles de l'ovulation.

Les mécanismes physiopathologiques expliquant ces phénomènes sont complexes et encore mal connus. Cependant, plusieurs hormones sont mises en cause :

### ***La leptine***

Il s'agit d'une hormone peptidique produite par l'adipocyte.

La leptine joue un rôle tout d'abord dans la fonction de nutrition. Elle permet la régulation du poids et l'homéostasie énergétique.

En effet sa sécrétion est pulsatile, augmentée avec la prise de nourriture et diminuée durant le jeûne. En agissant sur l'hypothalamus, la leptine entraîne donc une diminution de l'appétit et une augmentation de la consommation énergétique.

Cette hormone occupe également un rôle central dans la fonction de reproduction.

Les souris qui présentent un déficit congénital en leptine sont obèses et infertiles. Lorsqu'on leur injecte de la leptine, on observe un rétablissement de la fertilité. (Caprio, 2004)

En effet à concentration sérique normale (environ 5 ng/mL), la leptine stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire : elle induit la libération de GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) par l'hypothalamus et la libération de LH (Luteinizing Hormone) et FSH (Follicle Stimulating Hormone) par l'antéhypophyse.

Cependant, lorsque son taux sérique est élevé, elle peut avoir un effet inhibiteur sur l'axe reproductif, ce qui est le cas chez la femme obèse où les taux de leptine sont 10 fois plus élevés (environ 50 ng/mL). (Brewer *et al*, 2010)

En plus d'avoir un effet central au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, la leptine peut également agir directement sur les ovaires.

Au niveau ovarien, des niveaux élevés de leptine dans le liquide intrafolliculaire entraînent une inhibition de la production d'œstradiol par les cellules de la granulosa du follicule dominant. Le stimulus adéquat pour la sécrétion de LH devient impossible et cela conduit à une anovulation. (Caprio, 2004)

### ***L'insuline***

L'obésité, et plus particulièrement l'obésité androïde, entraîne un état de résistance à l'insuline. En réponse à cette insulino-résistance, il y a une augmentation de la sécrétion d'insuline. Cette hyperinsulinémie amène à une réduction de la SHBG (Sex Hormone Binding Globuline), hormone de transport de la testostérone, ce qui conduit à une hyperandrogénie (acné, hirsutisme, ...). (Pasquali *et al*, 2003)

### ***Les stéroïdes***

L'hyperandrogénisme est donc consécutif à l'insulino-résistance existante en cas d'obésité abdominale.

De plus, l'obésité androïde est associée à une augmentation de la production d'œstrogènes via l'augmentation de l'activité du système aromatase.

La SHBG étant diminuée chez les obèses, un taux plus important d'œstradiol est libéré dans les tissus cibles. Il en résulte une hyperœstrogénie, qui par un mécanisme de feed back positif augmente le relargage des gonadotrophines et donc augmente la production d'androgènes ovariens, ce qui renforce l'état d'hyperandrogénie.

Ainsi, l'environnement folliculaire se trouve alors perturbé par cette hyperandrogénie et cela semble avoir un effet physiopathologique sur la fonction ovarienne et contribuer aux perturbations menstruelles et ovulatoires chez la femme obèse. (Brewer *et al*, 2010)

## **La LH**

En 2010, au cours d'une étude réalisée sur des souris, une équipe a pu démontrer que l'hypophyse n'est pas insensible à l'insuline (comme cela est le cas pour le muscle ou le foie). (Brothers *et al*, 2010) Au contraire, elle y est hypersensible. Ainsi, le taux de LH est alors fortement augmenté et il a été démontré qu'une hypersécrétion de LH et une augmentation du rapport LH/FSH sont défavorables à la folliculogénèse. (Brewer *et al*, 2010)

## **Le système opioïde : les $\beta$ endorphines**

L'obésité se caractérise par une augmentation de l'activité du système opioïde. De nombreuses études ont montré que les  $\beta$  endorphines favorisent le développement d'une hyperinsulinémie et donc d'une hyperandrogénie.

Si le rôle du système opioïde chez la femme obèse avec un SOPK n'est pas complètement défini, des études ont montré que l'administration d'antagonistes morphiniques à ces femmes permettait d'améliorer la régularité de leurs cycles. (Pasquali *et al*, 2003)

## **Les adipokines autres que la leptine : l'adiponectine, le Plasminogen Activator Inhibitor type 1 (PAI-1), l'InterLeukine 6 (IL-6), le Tumor Necrosis Factor (TNF)**

En cas d'obésité, l'adiponectine est diminuée tandis que les facteurs de l'inflammation (PAI-1, IL6 et TNF) sont augmentés. En effet, l'obésité est à l'origine d'une inflammation chronique infra-clinique, se manifestant par une augmentation des concentrations circulantes de marqueurs tels que l'IL-6, le TNF alpha, ou encore le PAI-1.

Ces adipokines ont un rôle encore mal connu dans la fonction de reproduction.

Cependant, un des effets observés lors de la modification de concentration de ces hormones en cas d'obésité est une augmentation de l'état d'insulinorésistance. (Brewer *et al*, 2010)

Ce qui par conséquent, comme nous l'avons vu précédemment, conduit à une hyperandrogénie.

## ***La ghréline***

La ghréline est une entérokine, c'est-à-dire qu'elle est sécrétée principalement par l'estomac.

Cette hormone est chargée de stimuler l'appétit. Elle est donc augmentée en période de jeûne et diminuée après un repas.

Ainsi si les réserves énergétiques sont faibles (par exemple en cas de jeûne ou en cas d'anorexie), son taux augmente pour ouvrir l'appétit et favoriser l'apport de nourriture.

En revanche, lorsque les réserves énergétiques sont suffisantes (après un repas ou lorsque le poids est en excès), le taux de ghréline est faible.

Ainsi, les concentrations plasmatiques de ghréline sont plus faibles chez les patientes obèses que chez les patientes dont l'IMC est normal.

On sait que la ghréline joue un rôle important dans la relation entre le poids et la fertilité. Cependant ce rôle n'est pas encore parfaitement élucidé. Tout comme la leptine, la ghréline aurait un effet à la fois local sur les gonades, et central en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. (Zizzari *et al*, 2008)

Il existe une corrélation négative entre le taux de ghréline et le niveau d'androgènes. De même, la concentration de ghréline se trouve inversement proportionnelle à l'insulinorésistance. (Pasquali *et al*, 2003)

Ainsi en cas d'obésité, le taux de ghréline étant diminué, l'insulinorésistance et le taux d'androgènes seraient donc augmentés, ce qui serait par conséquent responsable de troubles de l'ovulation.

L'ensemble de ces perturbations hormonales peut être résumé dans le schéma ci-dessous.

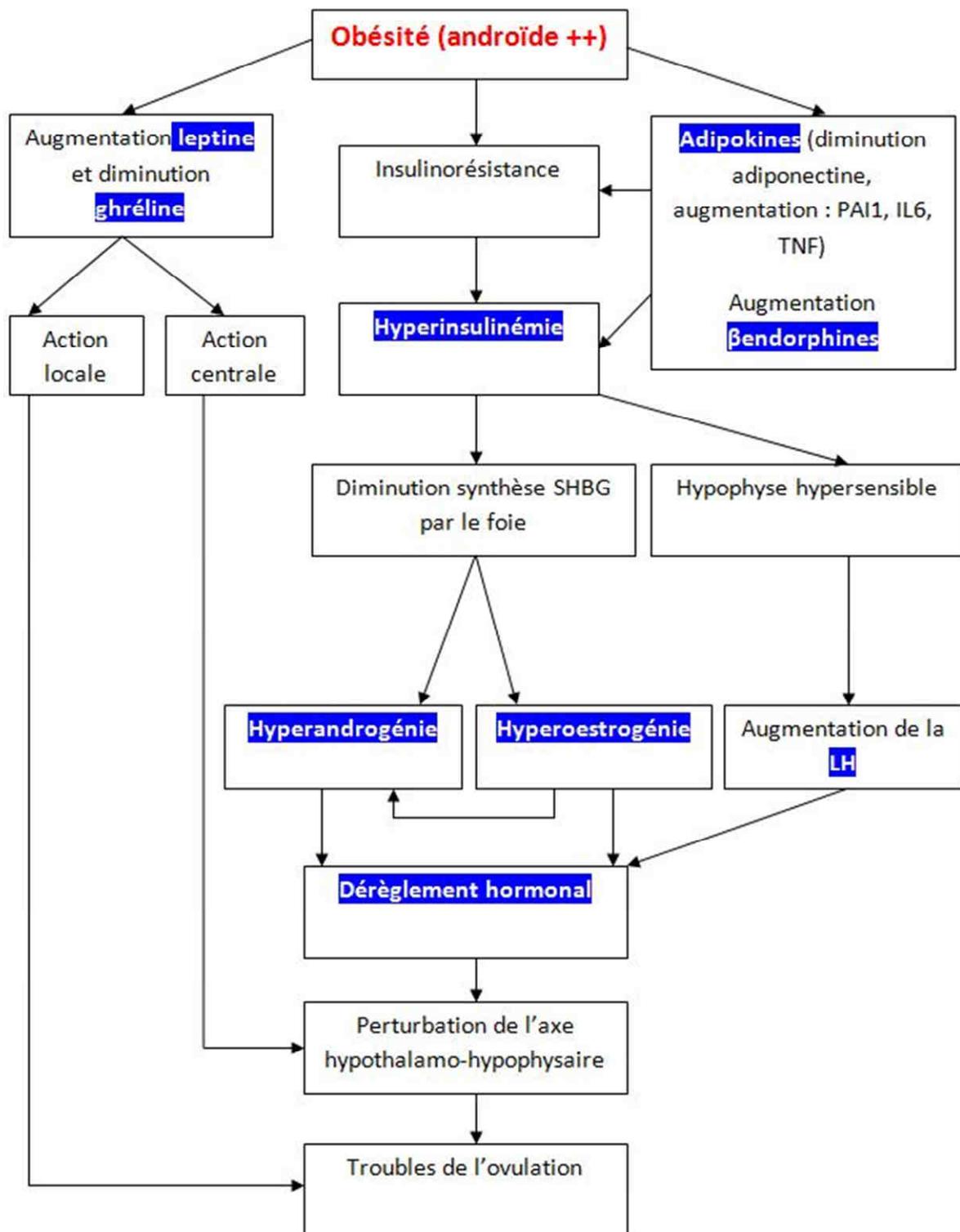


Figure n°7 : Obésité et perturbation de la régulation hormonale

## **Lien entre obésité et Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK)**

### ***Généralités sur le SOPK***

C'est la plus fréquente des maladies endocriniennes de la femme jeune (plus de 5 % des femmes en âge de procréer). Elle explique plus de 70 % des infertilités par anovulations. (Torre *et al*, 2007)

Pour pouvoir définir ce syndrome, selon le consensus de Rotterdam, on doit retrouver au moins deux des critères suivants (Torre *et al*, 2007):

- Une oligoanovulation ou une anovulation (en pratique oligoménorrhée ou aménorrhée)
- Des taux élevés d'androgènes circulants (hyperandrogénémie) et/ou des manifestations cliniques d'excès d'androgènes (hyperandrogénisme : pilosité abondante, acné)
- Des ovaires polykystiques à l'échographie (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires)

En revanche, la seule présence d'ovaires polykystiques sans autres critères ne suffit pas à affirmer le diagnostic de SOPK.

De plus, les autres diagnostics envisageables doivent être exclus. En effet, d'autres affections ou états peuvent entraîner une aménorrhée et/ou un hyperandrogénisme (syndrome de Cushing, dysthyroïdie, grossesse, ...).

### ***Obésité et SOPK***

Cinquante à 70 % des femmes atteintes de SOPK ont un excès pondéral. (Torre *et al*, 2007) L'excès de masse grasse se trouve alors le plus souvent localisé au niveau abdominal (obésité androïde).

Les mécanismes par lesquels l'obésité interfère avec la physiopathologie et l'expression clinique du SOPK sont complexes et pas encore complètement élucidés à ce jour.

Cependant il est admis que l'hyperandrogénisme joue un rôle central dans la perturbation de la fertilité. Comme nous l'avons vu, cet excès d'androgènes circulants est la conséquence de l'état d'insulinorésistance présent en cas d'obésité androïde.

En effet, l'insulinorésistance conduit à une hyperinsulinémie qui entraîne une diminution de la SHBG et donc à un excès d'androgènes circulants.

La graisse abdominale, par le biais de l'insulinorésistance, est donc un puissant amplificateur de l'hyperandrogénie et par conséquent de l'anovulation chez les patientes présentant un SOPK. (Cedrin-Durnerin *et al*, 2011)

La diminution de la fertilité des femmes obèses est donc en grande partie expliquée par des modifications hormonales qui conduisent à des troubles de l'ovulation (au sein d'un SOPK ou non). Cependant, il ne s'agit pas de la seule explication car la diminution de la fertilité persiste chez les femmes en surpoids ou obèses ovulant normalement.

D'autres hypothèses sont donc avancées, et notamment l'éventuel impact de l'obésité sur la qualité ovocytaire, l'implantation et le développement embryonnaire.

### **Obésité : impact sur la qualité de l'ovocyte**

Plusieurs expériences mettent en cause l'ovocyte. Ainsi, le groupe de R.J. Norman a évalué la qualité et le développement ovocytaire d'un modèle de souris obèse. (Sarfati *et al*, 2010)

Il a été constaté qu'un plus grand nombre de souris obèse n'a pas ovulé. Les ovocytes des femelles obèses et des femelles de contrôle ont été ensuite mis en culture pour étudier leur développement. Le taux de fécondation était équivalent mais le développement jusqu'au stade blastocyste de l'embryon était nettement ralenti dans le groupe d'ovocytes de femelles obèses ; la distribution cellulaire des embryons était aussi modifiée. Cette expérience démontre que même lorsque l'ovocyte est retiré de son environnement systémique et cultivé *in vitro*, il persiste des différences intrinsèques qui influent sur le développement embryonnaire.

Si certaines études retrouvent un nombre d'ovocytes récupérés et un taux de fécondation inférieurs chez les femmes obèses, d'autres études n'ont pas observé ces phénomènes. (Brewer *et al*, 2010)

L'insulinorésistance semble être l'une des causes de la diminution de qualité ovocytaire. Pour évaluer l'impact de l'insulinorésistance sur le développement ovocytaire, les souris obèses du groupe de R.J. Norman ont été traitées par des insulinosensibilisateurs. (Sarfati *et al*, 2010)

Les insulinosensibilisateurs sont des molécules qui améliorent la sensibilité des récepteurs à l'insuline, et ainsi potentialisent l'action de cette dernière.

Il en ressort qu'une de ces molécules permet de faire disparaître les effets de l'obésité sur le développement ovocytaire, en particulier sur la vitesse de développement embryonnaire et sur la répartition cellulaire. L'ovocyte est donc sensible à l'insulinémie systémique alors même qu'il est encore contenu dans le follicule ovarien préovocytaire. (Sarfati *et al*, 2010)

La leptine pourrait également expliquer en partie le mécanisme par lequel l'obésité influe sur la qualité ovocytaire. En effet, de hautes concentrations de leptine dans le liquide folliculaire ont été reliées à une diminution du taux d'oxygène intrafolliculaire, ce qui pourrait nuire à la maturation de l'ovocyte et donc à l'ovulation (Brewer *et al*, 2010)

### **Obésité : impact sur la qualité de l'embryon**

Si l'obésité affecte le développement de l'ovocyte, il pourrait paraître logique d'observer également un impact sur la qualité de l'embryon.

Dans une étude prospective sur 247 femmes suivant un protocole de FIV, il a été observé que les femmes obèses avaient des embryons de qualité significativement plus pauvre que les femmes non obèses. Cependant, cela est controversé par d'autres études. (Brewer *et al*, 2010)

Une relative résistance aux gonadotrophines est observée chez les femmes obèses, elles nécessitent ainsi des doses plus fortes de gonadotrophines pour entraîner une stimulation ovarienne.

Il a été suggéré que cette augmentation de dose soit à l'origine d'une mauvaise qualité d'ovocytes et d'embryons. (Brewer *et al*, 2010)

## **Obésité : impact sur la qualité de l'endomètre**

Une étude sur des patientes en AMP recevant un don d'ovocyte (provenant de femmes sans surpoids), constitue un modèle idéal pour étudier le rôle de l'endomètre. Cette étude a montré que malgré un ovocyte a priori de bonne qualité, les patientes avec un IMC strictement supérieur à 25 présentaient un taux de grossesse évolutive significativement moindre. (Brewer *et al*, 2010)

L'endomètre semble donc être en partie en cause dans la diminution de la fertilité chez les femmes obèses.

Chez des femmes obèses ou en surpoids, la phase lutéale peut être raccourcie avec un cycle de l'endomètre perturbé, pouvant expliquer en partie le défaut d'implantation embryonnaire et la survenue de Fausses Couches Spontanées (FCS). (Faure *et al*, 2012)

Si l'implication de l'obésité dans le développement endométrial est controversée et nécessite encore des investigations, plusieurs hypothèses ont cependant été émises : (Brewer *et al*, 2010)

- La concentration du LIF (Leukaemia Inhibitory Factor), facteur impliqué dans l'implantation, est abaissée en cas d'obésité.
- L'hyperœstrogénémie observée chez les femmes obèses est aussi potentiellement en cause dans l'altération de l'endomètre.
- Les états d'insulinorésistance et d'hyperinsulinémie ont été associés à une diminution de glycodéline et du facteur IGFBP1 (Insulin Growth Factor Binding Protein 1). De faibles taux de glycodéline ont été associés à une augmentation des FCS. Et l'IGFBP1 est reconnu pour faciliter l'implantation. Une perturbation dans le taux de ces molécules pourrait donc nuire à l'implantation.
- Les cytokines pro-inflammatoires pourraient également exercer un impact négatif sur l'implantation et le développement embryonnaire précoce.
- Enfin, la leptine semble avoir un effet sur le développement de l'endomètre. Les perturbations de la leptine au cours de l'obésité pourraient perturber la réceptivité de l'endomètre et l'implantation, conduisant à l'infertilité de ces femmes.

## Obésité et issues de grossesse

En plus d'une grossesse difficile à obtenir, les patientes obèses présentent plus de complications pendant leur grossesse. Ces complications vont affecter soit la mère soit le fœtus, soit les deux, et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau III** : Complications de la grossesse liées à l'obésité (Pesant *et al*, 2010)

<b>Tableau 2. Complications de la grossesse liées à l'obésité</b> * Retard de croissance Intra-utérin.
<b>Complications pour la mère</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fausses couches</li><li>• Hypertension gestationnelle</li><li>• Diabète gestationnel</li><li>• Prééclampsie</li><li>• Thrombose et embolie pulmonaire</li><li>• Déclenchement médical de l'accouchement</li><li>• Césarienne</li><li>• Hémorragie du post-partum</li><li>• Décès</li></ul>
<b>Complications pour le fœtus</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Défauts du tube neural, risque de malformation accru</li><li>• Evaluations manuelle et échographique plus difficiles</li><li>• Macrosomie</li><li>• Décès in utero</li><li>• Trauma à la naissance</li><li>• Hypoglycémie néonatale</li><li>• Ictère néonatal</li><li>• Risque d'obésité à long terme</li><li>• RCIU,* prématurité</li></ul>

Outre les complications qui peuvent nuire à la santé de la mère et de l'enfant (diabète gestationnel, hypertension, macrosomie...) mais qui ne signifient pas forcément la fin de la grossesse ; les FCS, elles, correspondent à une interruption de la grossesse. Ainsi, même une fois la grossesse obtenue, il n'est pas sûr qu'elle soit menée à terme.

Cela est déjà le cas pour toutes les grossesses. En effet 15 % des grossesses cliniques évoluent vers une FCS. Leur fréquence augmente avec l'âge maternel et il a été prouvé que l'obésité peut être considérée comme un facteur de risque indépendant de FCS. (Faure *et al*, 2012) Ainsi certains auteurs décrivent une augmentation significative de FCS entre 18 et 20 % chez les femmes obèses comparées à des femmes d'IMC normal. (Faure *et al*, 2012)

En conséquence, le lien entre obésité et baisse de la fertilité est désormais établi. Ces femmes dont la fertilité est abaissée et chez qui les FCS semblent plus fréquentes, vont alors se diriger vers les techniques qu'offrent la médecine afin de pouvoir réaliser leur désir de grossesse.

Nous allons donc maintenant expliquer dans une deuxième partie ce qu'est l'infertilité, l'AMP et ce que représente un parcours de FIV.

# PARTIE II : LE DÉsir D'ENFANT ET SA MÉDICALISATION

## 1. L'infertilité

### 1.1. Définition de l'infertilité

L'infertilité est à mettre en opposition avec la fertilité, cette dernière correspondant à une aptitude à concevoir. (Lansac *et al*, 2005)

Ainsi, l'infertilité est définie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme étant : « l'incapacité d'un couple à procréer ou à mener une grossesse à terme au bout d'une année ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés ».

Tous les degrés de fertilité existent : très fertiles, moyennement fertiles, peu fertiles, très peu fertiles, infertiles. La fertilité d'un couple dépendra du niveau de fertilité des deux membres du couple. Ainsi parfois une grande fertilité chez l'un pourra compenser une plus faible fertilité chez l'autre.

Aux yeux du grand public, l'infertilité est souvent confondue avec la stérilité. En réalité, en médecine, ce terme est réservé pour des situations rares, par exemple chez une femme privée d'utérus, où il est impossible d'obtenir une grossesse.

### 1.2. Quelques chiffres

À l'heure actuelle, environ 15 % des couples en âge de procréer (1 couple sur 7) consultent pour des problèmes de fertilité. (Brzakowski *et al*, 2009)

Parmi ces couples, seuls 2 à 4 % des couples resteront involontairement sans enfant, ce qui représente le taux réel de stérilité. (Brzakowski *et al*, 2009)

Le principal facteur de recrudescence des consultations semble être l'augmentation de l'âge des femmes au moment du désir de grossesse, qui est un facteur de risque important d'infertilité. (Brzakowski *et al*, 2009 ; Dechanet *et al*, 2009)

En effet, selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), l'âge moyen de la maternité en 1977 était de 26,5 ans, il est passé à 29,4 ans en 2001, pour atteindre finalement les 30 ans depuis fin 2010. (INSEE, 2012)

### 1.3. Quand consulter ?

Si l'OMS définit l'infertilité au bout d'un an de rapports sexuels non protégés qui n'aboutissent pas à une grossesse et retient le délai habituel de 2 ans pour entreprendre des investigations, cela est loin d'être aussi simple en pratique et de nombreux paramètres sont à prendre en compte, notamment l'âge de la femme. (Brzakowski *et al*, 2009)

Ainsi, la Société américaine de médecine de la reproduction recommande aux femmes de moins de 35 ans de consulter un médecin lorsqu'elles ne sont pas enceintes après un an de tentatives infructueuses. Ce délai est raccourci à 6 mois pour les femmes qui ont plus de 35 ans. (Jean *et al*, 2013)

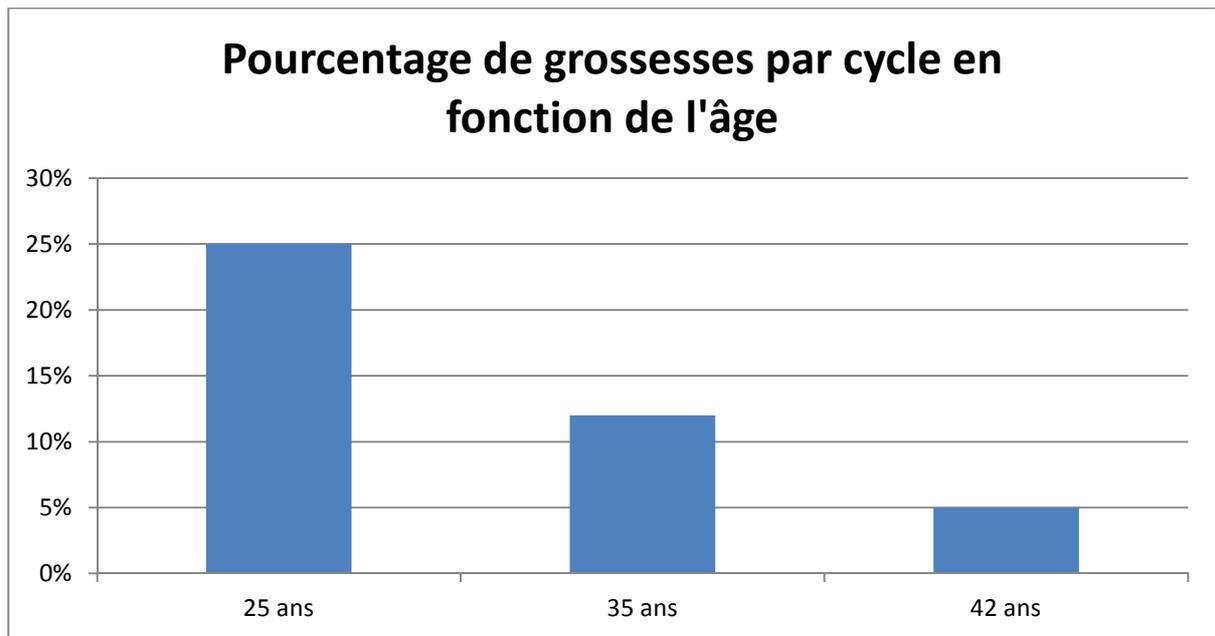
De plus, il apparaît évident que si une anomalie est détectée chez l'homme ou chez la femme (perturbation des cycles, problème d'érection...), il est préférable de consulter le plus tôt possible.

### 1.4. Les facteurs de risque d'infertilité

#### - **Chez la femme**

L'âge de la femme est le facteur pronostic le plus important qui va conditionner la prise en charge plus ou moins rapide en AMP. (Dechanet *et al*, 2009)

En effet, la fertilité diminue avec l'âge maternel, elle est maximale vers 25 ans, diminue fortement à partir de 35 ans et devient quasiment nulle après 45 ans. Ainsi, en moyenne, la fécondabilité (probabilité de concevoir à chaque cycle exposé) est de 25 % par cycle à 25 ans pour arriver à une fécondabilité presque nulle après 45 ans. (Lansac *et al*, 2005)



**Figure n°8** : Le pourcentage de grossesses par cycle en fonction de l'âge (Brzakowski *et al*, 2009)

Le poids, quant à lui, est également un facteur de risque d'infertilité. En effet, qu'il soit en excès (surpoids et obésité) ou en déficit (maigreur), le poids a une influence négative sur la fertilité.

La fertilité des femmes obèses est diminuée, non seulement à cause d'une dysovulation, mais aussi par une potentielle atteinte de la qualité ovocytaire, embryonnaire et endométriale. (Sarfati *et al*, 2010)

On observe ainsi un risque augmenté d'allongement du délai de conception et une fécondabilité diminuée chez les femmes présentant un surpoids ou une obésité par rapport aux femmes de poids normal. (Dechanet *et al*, 2010)

D'autres facteurs sont également susceptibles de pénaliser la fertilité. Le tabac étant, après l'âge, l'un des principaux facteurs d'infertilité. Mais l'alcool, les antécédents médicaux, chirurgicaux, infectieux, certains médicaments, ... sont également autant de sources potentielles d'infertilité.

### - **Chez l'homme**

L'âge paternel semble aussi associé à une diminution de la fertilité, mais il est difficile de définir un âge limite où la diminution des taux de grossesses est significative. (Dechanet *et al*, 2010)

Les antécédents chirurgicaux et traumatologiques touchant l'appareil génital masculin peuvent également être la source d'une infertilité.

La chaleur excessive peut aussi perturber les paramètres spermatiques. En effet, la spermatogenèse, ou production des spermatozoïdes nécessite une température d'environ 35 °C pour se faire dans de bonnes conditions. De même l'exposition à des toxiques (pesticides...) peut également perturber la spermatogenèse.

De plus, comme chez la femme, l'alcool, le tabac, le cannabis et l'obésité masculine ont un impact négatif sur la fertilité.

### - **Chez le couple**

La fréquence des rapports sexuels est également importante à connaître, particulièrement en période ovulatoire.

La fécondabilité est en effet maximum entre le 13<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour du cycle. (Lansac, *et al*., 2005) Cela s'explique par les durées de vie respectives des spermatozoïdes (48 à 72 h) et de l'ovocyte (12 à 24 h).

Une fréquence de rapports sexuels de un jour sur deux pendant la fenêtre de fertilité optimise les chances de grossesse. Une fréquence supérieure, quotidienne, est possible, mais n'augmente pas les chances de conception. (Guidelines, 2010)

En revanche, les chances de grossesse chutent si les rapports ne sont qu'hebdomadaires. (Oger *et al*, 2010)

Cependant, mieux vaut encourager des rapports sexuels réguliers (3 fois par semaine) plutôt que de se concentrer uniquement sur la période fertile, car celle-ci n'est pas toujours facilement repérable, notamment chez les femmes dont les cycles sont irréguliers.

## 1.5. Le bilan standard d'infertilité

### **La première consultation**

L'objectif de la 1<sup>ère</sup> consultation du couple est d'évaluer la fertilité spontanée.

Au cours de cet entretien, une relation de confiance doit pouvoir s'établir avec le médecin. De nombreuses questions sont posées, des questions d'ordre général : âge, activités professionnelles... et des questions qui peuvent être jugées plus indiscrettes, notamment concernant la fréquence des rapports sexuels et la durée de l'infertilité (celle-ci sera appréciée en demandant la date d'arrêt de tout moyen de contraception).

De plus, les habitudes hygiéno-diététiques du couple seront analysées (tabac, alcool, régime alimentaire...). Ainsi en premier lieu il conviendra de recommander l'arrêt du tabac qui est un facteur d'infertilité reconnu mais qui en plus entraîne, pendant la grossesse, des complications maternelles et fœtales. (Barbieri, 2001 ; Oger *et al*, 2010)

Toutes les réponses à ces questions sont capitales pour pouvoir estimer les chances de grossesse.

L'entretien avec le couple a aussi pour but d'orienter le diagnostic et l'éventuelle prescription d'examen complémentaires, ainsi que de déterminer les éléments pronostics qui conditionneront l'éventuelle prise en charge en AMP : notamment l'âge de la femme et la durée de l'infertilité.

Cet entretien est l'occasion de rappeler qu'il faut être patient car à chaque cycle exposé à la grossesse, il n'y a environ qu'une chance sur 4 de débiter une grossesse, ceci pour un âge d'environ 25 ans. Mais bien sûr cela varie selon de nombreux facteurs.

Il est aussi important de souligner que l'AMP ne constitue pas un remède miracle à l'infertilité et que les chances de succès sont propres à chaque couple.

## Le bilan d'infertilité chez la femme

Le bilan « standard » de la femme comprend : un entretien, un examen clinique, un bilan hormonal, une échographie ovarienne (endovaginale) et une HystéroSalpingoGraphie (HSG).

L'**entretien** permet de déceler les facteurs de risque d'infertilité (âge, poids, tabac...).

Le **bilan hormonal** sert à évaluer la qualité de la fonction ovarienne.

La FSH, la LH, l'œstradiol et l'AMH (Hormone Anti-Müllérienne) sont les hormones classiquement dosées en première intention. Ces dosages se réalisent le 3<sup>ème</sup> jour du cycle et permettent d'évaluer la fonction ovarienne. Ces dosages ne doivent pas s'interpréter séparément. (Dechanet *et al*, 2009)

- Une FSH et LH basses, ainsi qu'un œstradiol bas évoquent un hypogonadisme hypogonadotrope.
- Une FSH normale et un œstradiol élevé évoquent une déficience ovarienne débutante (d'autant plus que les cycles sont raccourcis, ou que l'âge est avancé).
- Une FSH élevée associée à un œstradiol normal ou bas évoque une déficience ovarienne avérée.
- Une FSH normale, une LH élevée, un œstradiol élevé, et une inversion du rapport FSH/LH évoquent un syndrome des ovaires polykystiques.

L'AMH est depuis quelques années également dosée en première intention car elle est le reflet des réserves ovariennes et se trouve donc diminuée en cas de déficience ovarienne.

La **courbe ménothermique** (communément appelée courbe de température) peut être demandée mais elle est de moins en moins utilisée. En effet, elle est peu informative et très contraignante pour la femme (nécessité pour la femme de prendre sa température rectale, tous les matins à la même heure avant même de se lever).

L'**échographie**, quant à elle, peut montrer des malformations de l'utérus et sert surtout à compter les follicules antraux (CFA : Compte des Follicules Antraux) pour évaluer la réserve ovarienne.



**Figure n°9** : Image échographique d'un ovaire au 3<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel (Fanchin, 2011)

Pour évaluer le statut folliculaire ovarien, la pratique actuelle retient donc l'association entre le comptage folliculaire antral et le dosage d'AMH. Cela va être utile pour prédire la réponse ovarienne à la stimulation et ainsi adapter les doses.

L'**HystéroSalpingoGraphie** est indispensable pour visualiser la perméabilité des trompes, et ainsi déterminer s'il est nécessaire ou non de faire une FIV. En effet, si les trompes ne sont pas perméables, il ne sert à rien d'effectuer une stimulation simple, ni même une insémination car les spermatozoïdes n'arriveront pas à atteindre l'ovocyte.

## **Le bilan d'infertilité chez l'homme**

Le bilan « standard » masculin comprend : un entretien, un examen clinique ainsi qu'un ou deux spermogrammes.

Comme pour la femme, les facteurs de risque d'infertilité chez l'homme seront recherchés lors d'un entretien (tabac, exposition à des toxiques...)

L'examen clinique permettra de mettre en évidence une éventuelle anomalie anatomique empêchant de déposer le sperme dans le vagin.

Le spermogramme aura quant à lui pour but principal de s'assurer que le sperme contient un nombre suffisant de spermatozoïdes bien formés et mobiles.

Ainsi peuvent être mis en évidence :

- Un nombre insuffisant de spermatozoïdes, on parle d'oligospermie.
- Des spermatozoïdes peu mobiles, on parle d'asthénospermie.
- Et enfin des anomalies de forme, on parle de tératospermie.

L'ensemble de ces anomalies pouvant être désigné par le terme OATS (OligoAsthénO Tératospermie)

On peut également mettre en évidence une azoospermie lorsqu'aucun spermatozoïde n'est retrouvé. On distinguera alors les azoospermies sécrétoires (les testicules ne produisent pas ou très peu de spermatozoïdes) et excrétoires (il y a un obstacle sur les voies génitales qui empêche la migration des spermatozoïdes).

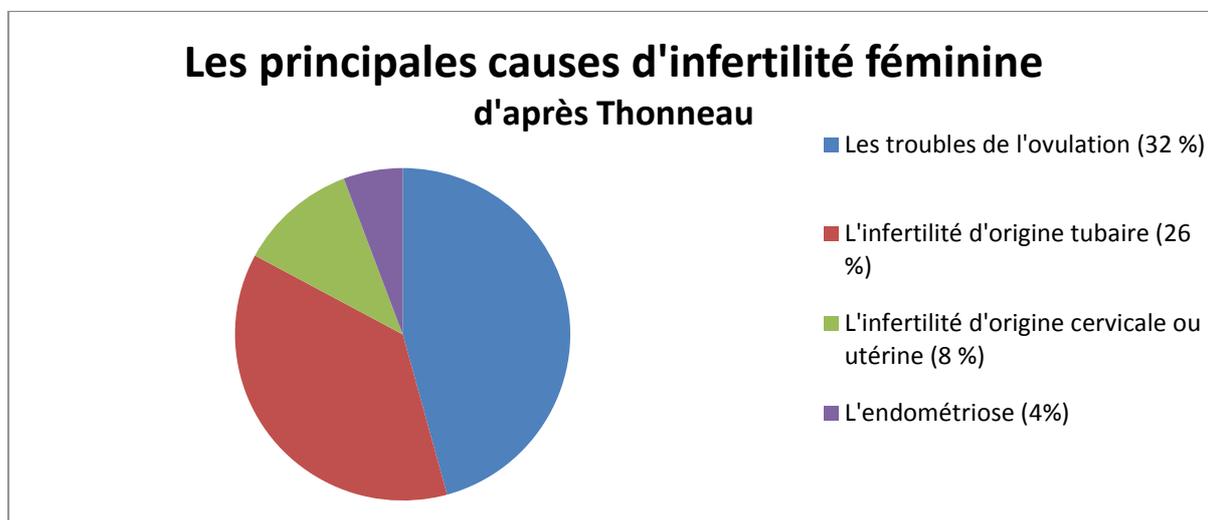
## **Le test post coïtal ou test de Hühner**

Ce test, dont l'intérêt est de plus en plus discuté, implique l'homme et la femme, et permet d'évaluer le comportement des spermatozoïdes dans la glaire, ainsi que la qualité de celle-ci après un rapport sexuel.

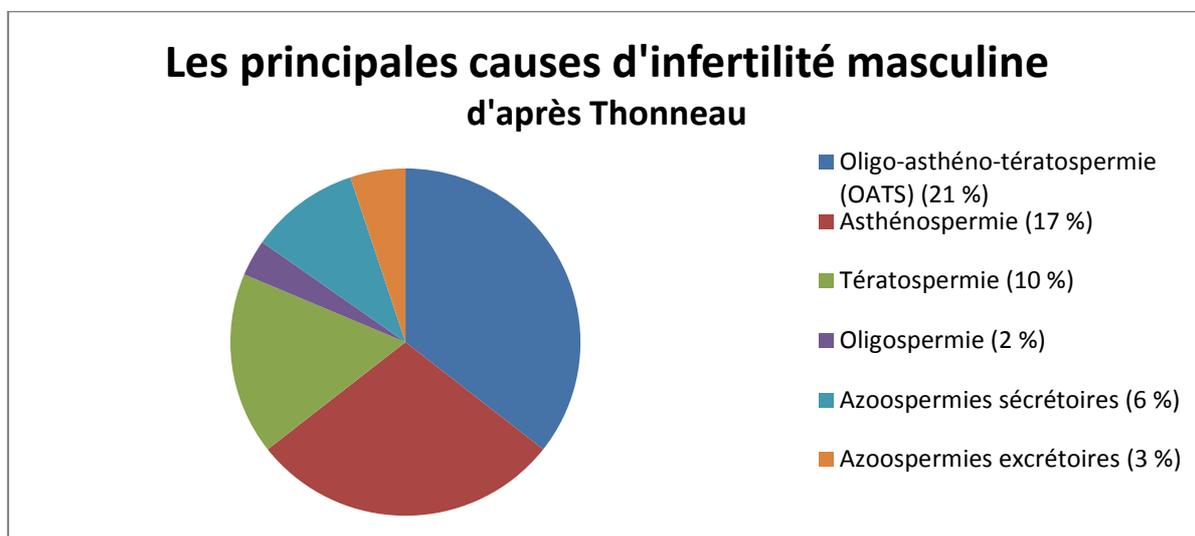
D'apparence simple, ce test nécessite la programmation d'un rapport sexuel et peut donc entraîner des blocages chez le couple. Compte tenu de sa lourdeur, et de son caractère informatif discutable, ce test est de moins en moins prescrit.

## 1.6. Les causes d'infertilité

L'infertilité est d'origine féminine pour 30 % des couples, masculine dans 20 % des cas et d'origine mixte dans 40 % des cas. Enfin, l'infertilité reste inexplicée dans 10 % des cas. (Lansac *et al*, 2005)



**Figure n°10** : Les principales causes d'infertilité féminine d'après Thonneau (Lansac *et al*, 2005)



**Figure n°11** : Les principales causes d'infertilité masculine d'après Thonneau (Lansac *et al*, 2005)

Ainsi, chez les femmes, les troubles de l'ovulation sont responsables de la majorité des infertilités, tandis que du côté des hommes, la principale cause d'infertilité est représentée par les OligoAsthenoTératoSpermie.

## **2. L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)**

### **2.1. Généralités sur l'AMP**

#### **Qu'est ce que l'AMP ?**

L'AMP ou Assistance Médicale à la Procréation consiste à reproduire en laboratoire une partie du processus de fécondation et de développement embryonnaire précoce. Ces techniques permettent de remédier à certains problèmes d'infertilité.

En France, les pratiques d'AMP font l'objet d'un encadrement législatif (loi de bioéthique), institutionnel (Agence de la biomédecine), organisationnel (dans des centres agréés) et économique (prise en charge par la Sécurité Sociale).

Au niveau législatif, l'AMP est strictement règlementée par la loi de bioéthique du 29 juillet 1994 qui définit précisément le cadre médical d'utilisation de ces techniques. Cette loi a été modifiée successivement le 6 août 2004, puis le 7 juillet 2011.

Il s'agit bien d'un traitement médical de l'infertilité et non d'une nouvelle modalité de procréation. Ainsi, seuls les couples hétérosexuels dont l'infertilité est médicalement diagnostiquée peuvent bénéficier d'une AMP, excluant donc les couples homosexuels et les personnes seules. La condition de deux ans de vie commune, a elle, été supprimée lors de la révision du 7 juillet 2011. (Legifrance, 2011)

Si les conditions d'accès sont rigoureuses en France, elles permettent en contrepartie une prise en charge totale par l'assurance maladie.

Ainsi, la sécurité sociale rembourse 6 tentatives d'insémination artificielle, 4 tentatives de FIV/FIV-ICSI et fixe une limite d'âge de 43 ans pour la femme. Lors de la naissance d'un enfant déclaré, le compteur repart à zéro. (Ameli, 2012)

## **Les techniques utilisées en AMP**

Trois techniques peuvent être utilisées dans le cadre de l'AMP : l'Insémination Intra Utérine (IIU), la Fécondation In Vitro (FIV) et la FIV avec microinjection d'un spermatozoïde (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) (FIV-ICSI).

Ces techniques peuvent être réalisées avec les gamètes du couple ou bien au moyen de dons anonymes de gamètes ou d'embryons. Le double don étant interdit en France.

Que ce soit dans le cadre d'une IIU, d'une FIV ou d'une FIV-ICSI, la première étape consistera en une stimulation ovarienne pour la femme et un recueil de spermatozoïdes pour l'homme.

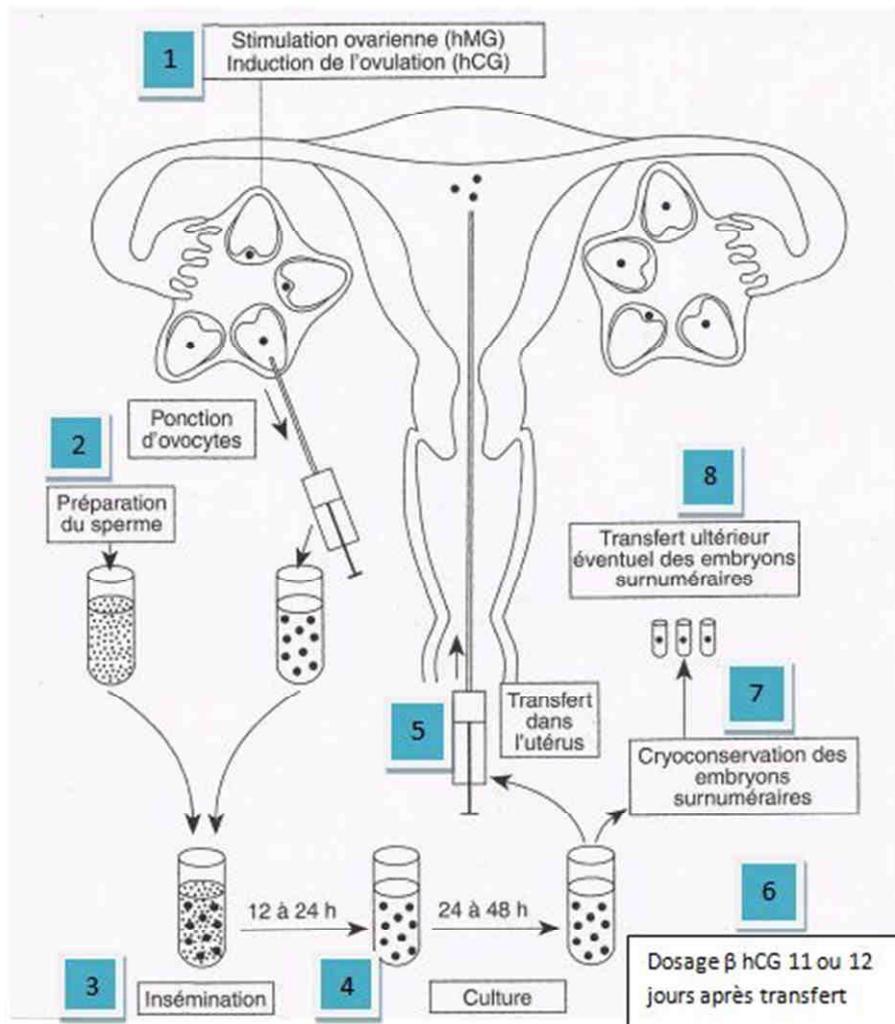
L'IIU est la technique la plus ancienne d'AMP. Elle consiste à déposer les spermatozoïdes préalablement préparés directement dans la cavité utérine.

La FIV est une technique plus récente : Louise Brown, premier bébé éprouvette, est née en 1978 en Grande-Bretagne. Quatre ans plus tard, est née Amandine, premier bébé conçu par FIV en France.

La FIV consiste à recueillir les gamètes des deux membres du couple pour réaliser une fécondation extracorporelle, puis à transférer un (ou deux) embryons obtenus dans l'utérus.

La FIV-ICSI, mise au point au début des années 90, apporte une avancée supplémentaire. Lors de la FIV-ICSI, un seul spermatozoïde, préalablement immobilisé, est injecté dans le cytoplasme de l'ovocyte. Ainsi des hommes dont le sperme était très pauvre en spermatozoïdes ont pu devenir père.

## 2.2. Les différentes étapes d'une FIV



**Figure n°12** : Les principales étapes d'une FIV au laboratoire (Olivennes *et al*, 2006)

### 1) La stimulation ovarienne

Alors qu'en situation physiologique, un seul ovocyte est produit tous les mois, la stimulation ovarienne a pour but de stimuler les ovaires afin qu'ils produisent plusieurs ovocytes.

Trois phases successives sont nécessaires lors de cette stimulation. Dans un premier temps, l'hypophyse sera désensibilisée afin d'éliminer le risque d'ovulation spontanée. Les ovaires seront ensuite stimulés pour assurer la croissance et la maturation de plusieurs follicules. Enfin, l'ovulation sera déclenchée, entraînant la maturation de plusieurs ovocytes.

## 2) *La ponction des follicules, le recueil des ovocytes et le recueil des spermatozoïdes*

Dans la mesure où l'ovulation survient entre 38 et 40 heures après le déclenchement de l'ovulation, la ponction folliculaire est prévue 35 heures après, c'est-à-dire quelques heures avant l'heure théorique d'ovulation.

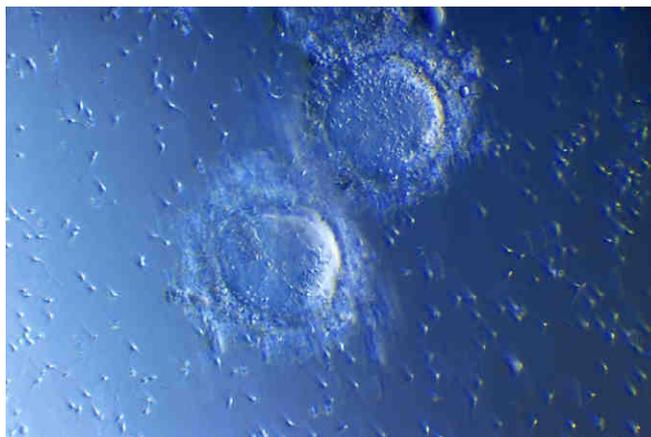
Sous anesthésie locale ou générale et sous contrôle échographique, la ponction consiste à aspirer le contenu de tous les follicules portés par chaque ovaire.

Dans le liquide folliculaire seront recueillis les ovocytes.

Parallèlement, le matin même de la ponction ovocytaire, les spermatozoïdes de l'homme sont recueillis par masturbation au laboratoire.

## 3) *La Fécondation In Vitro proprement dite*

Lors d'une FIV classique, environ 50000 spermatozoïdes mobiles, préalablement préparés et sélectionnés, sont déposés autour de chaque ovocyte recueilli. La boîte de culture est par la suite placée dans des conditions favorables à la fécondation : incubateur à 37 °C, à l'abri de la lumière, dans un milieu de culture spécifique.



**Figure n°13** : Une FIV classique (Lucas *et al*, 2012)

La fécondation in vitro avec ICSI consiste en l'injection d'un seul spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte.

Deux micropipettes sont indispensables pour réaliser l'injection : une micropipette de contention servant à tenir l'ovocyte et une micropipette d'injection pour prélever le spermatozoïde et l'injecter dans le cytoplasme de l'ovocyte.



**Figure n°14** : Une FIV-ICSI (Lucas *et al*, 2012)

#### 4) *Le résultat de la rencontre des gamètes*

Le lendemain de la FIV, les ovocytes inséminés la veille sont examinés. Lorsque la fécondation a eu lieu, 2 pronucleï sont visibles au sein du cytoplasme de l'ovocyte, on parle désormais de zygote. Les zygotes sont transférés dans un autre milieu de culture plus propice à leur développement.



**Figure n°15** : Un ovocyte fécondé présentant 2 pronucleï (Lucas *et al*, 2012)

#### *5) Le transfert embryonnaire*

Il a généralement lieu quelques jours après la ponction folliculaire. Il s'agit d'un geste médical rapide et indolore. La femme est en position gynécologique et les embryons sont introduits dans l'utérus grâce à un cathéter qui est introduit à travers le col de l'utérus.

#### *6) Le test de grossesse*

Un dosage plasmatique quantitatif de  $\beta$ -hCG ou hormone chorionique gonadotrophine (hormone sécrétée par le trophoblaste) est réalisé, en général 11 à 12 jours après le transfert embryonnaire.

**Les deux dernières étapes sont des étapes facultatives.**

#### *7) Cryoconservation des embryons surnuméraires*

Les embryons non transférés sont appelés embryons surnuméraires, ils peuvent être congelés avec l'accord du couple. Ils peuvent être conservés 5 ans maximum et le couple doit chaque année exprimer sa volonté de poursuivre la conservation.

#### *8) Transfert ultérieur des embryons surnuméraires*

Les embryons congelés sont décongelés et transférés dans l'utérus de la femme.

## **Les différentes étapes d'une tentative de FIV du point de vue de la femme**

### ***La douleur physique***

La FIV peut être source de douleurs, notamment lors de la stimulation de l'ovulation et lors de la ponction ovocytaire.

En effet, à la question posée aux femmes « le traitement de stimulation a-t-il été physiquement douloureux » ? 52.5 % des femmes ont répondu oui. (Jean *et al*, 2003)

Ces douleurs sont liées au grossissement des ovaires lors de la stimulation qui vont produire selon les cas entre 5 et 15 ovocytes voire plus alors qu'en situation naturelle un seul ovocyte est produit par cycle.

La ponction ovocytaire constitue la 2<sup>ème</sup> étape susceptible de provoquer des douleurs. Il s'agit d'un acte chirurgical, qui en plus du stress qu'il peut provoquer, peut engendrer des douleurs lorsque les effets de l'anesthésie disparaissent. En effet, lors de cet acte les ovaires sont piqués avec une aiguille, ce qui ne constitue pas un acte anodin.

### ***La souffrance psychologique***

Psychologiquement, la femme est aussi malmenée. Ainsi, plusieurs sentiments peuvent coexister : la peur de l'échec, la culpabilité, un sentiment de solitude. La femme est ainsi prise dans un tourbillon émotionnel qui peut mettre à mal son bien-être mais également avoir un impact négatif sur son couple.

### ***La difficulté de conciliation avec la vie professionnelle***

Les échographies, les prises de sang, la ponction des follicules et le transfert embryonnaire nécessitent du temps. Les femmes actives doivent donc parfois prendre ce temps sur leur temps de travail, ce qui peut dans certains cas engendrer des conflits avec l'employeur.

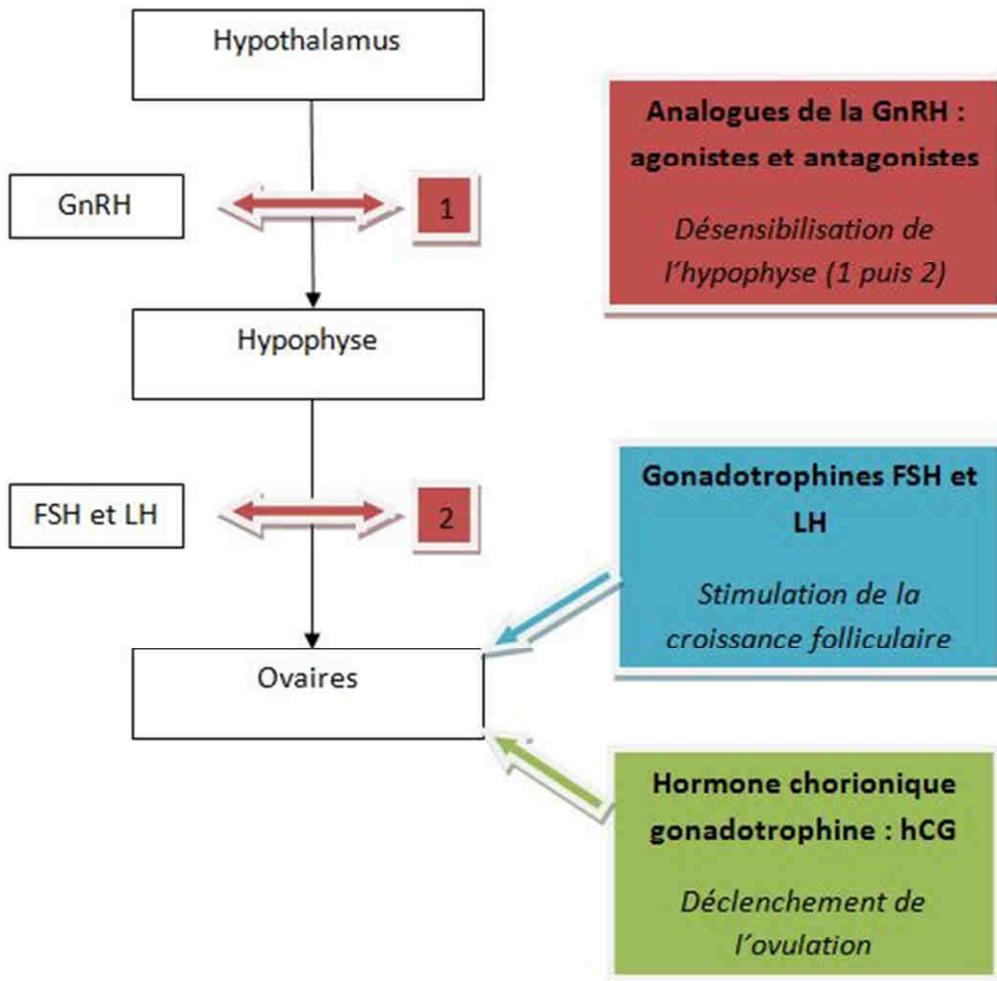
### **Les différentes étapes d'une tentative de FIV du point de vue de l'homme**

Si la douleur physique, n'est pas présente pour l'homme (à part s'il subit une biopsie testiculaire), l'homme peut aussi être confronté à une souffrance psychologique, surtout s'il est à l'origine de l'infertilité du couple. De plus, l'étape du recueil de spermatozoïdes d'apparence simple, est une expérience qui peut être mal vécue. Ainsi, 30 % des hommes interrogés jugent cette étape « pénible » voire « très pénible ». (Jean *et al*, 2003)

Finalement, pour la majorité des couples, l'étape la plus difficile à vivre est la période qui suit le transfert embryonnaire dans l'attente du test de grossesse, devant les douleurs pour les femmes ou devant le stress engendré par le recueil de spermatozoïdes pour les hommes. (Jean *et al*, 2003)

### 2.3. Les médicaments utilisés en FIV

#### Sites d'action des médicaments utilisés en FIV



**Figure n°16** : Les sites d'action des médicaments utilisés en FIV

Les analogues de la GnRH vont agir au niveau de l'hypophyse pour la désensibiliser et ainsi prévenir le risque d'ovulation prématurée.

Les gonadotrophines FSH et LH, ainsi que l'hCG agiront au niveau des ovaires. La FSH et la LH assureront la croissance de nombreux follicules, et l'hCG permettra de déclencher l'ovulation en mimant un pic de LH.

Pour ce faire, plusieurs molécules existent sur le marché et sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau IV : Arsenal pharmacologique de la stimulation ovarienne en FIV (Fanchin, 2011)**

Dénomination commune	Spécialité	Forme
<b>Gonadotrophines</b>		
Follitropine alfa (FSH recombinante)	Gonal-F®	Stylo à 300, 450 et 900 UI
Follitropine bêta (FSH recombinante)	Puregon®	Stylo à 300, 600 et 900 UI
Urofollitropine (FSH urinaire)	Fostimon®	Ampoule 75, 150 UI
Lutropine alpha (LH recombinante)	Luveris®	Ampoule 75 UI
Ménotropine ou hMG (FSH et LH urinaire)	Menopur®	Ampoule FSH 75 UI / LH 75 UI
Choriogonadotropine alpha (recombinante)	Ovitrelle®	Ampoule 250 µg
Gonadotropine chorionique (urinaire)	Gonadotropine chorionique endo®	Ampoule 1500, 5000 UI
Follitropine alpha, Lutropine alpha (FSH, LH recombinante)	Pergoveris®	Ampoule FSH 150 UI / LH 75 UI
<b>Agonistes de la GnRH</b>		
Triptoréline	Décapeptyl®	Injection SC 0,1 mg
	Décapeptyl LP®	Injection IM 3 mg
Buséréline	Supréfact®	Injection SC 1 mg
Nafaréline	Synarel®	Pulvérisation nasale 200 µg/dose
<b>Antagonistes de la GnRH</b>		
Cétrorélix	Cétrotide®	Injection SC 0,25 et 3 mg
Ganirelix	Orgalutran®	Injection SC 0,25 mg

## **Les effets indésirables des traitements**

Comme nous l'avons vu précédemment, les effets indésirables du traitement font partie des obstacles que les femmes doivent surmonter. Nous les détaillerons ici par classe pharmacologique.

### ***Les agonistes du GnRH***

Du fait du blocage hypophysio-ovarien, les effets indésirables vont s'apparenter aux symptômes d'une femme ménopausée.

On retrouvera donc très fréquemment (chez plus de 10 % des patientes) des bouffées de chaleur, des céphalées, une diminution de la libido, une sécheresse vaginale, voire une prise de poids. (VIDAL, 2010)

Du fait de la forme injectable, des douleurs au point d'injection, un érythème et un œdème peuvent également être retrouvés.

### ***Les antagonistes du GnRH***

Ils sont mieux tolérés que les agonistes. Cependant, des réactions au point d'injection (réaction érythémateuse, démangeaisons), des céphalées et des nausées peuvent tout de même survenir.

### ***Les gonadotrophines***

#### ***Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)***

Il s'agit du principal effet secondaire de la FSH, et bien que rare (1 à 2 % des patientes), il peut s'avérer grave. Ce SHO est dû à un excès de sécrétion d'hormones et de substances vasoactives comme les cytokines, et peut être traduit par différents symptômes : douleurs pelviennes, ballonnements, nausées. Dans les cas graves, le SHO peut aboutir à une défaillance multiviscérale et/ou à des complications thrombo-emboliques sévères. (Le Gouez *et al*, 2011). De plus, si l'on associe des agonistes de la GnRH aux gonadotrophines, le risque de SHO s'en trouve augmenté. (Nicollet, 2012)

### *Les grossesses multiples*

Il existe également un risque de grossesse multiple mais qui est contrôlé dans le cadre de la FIV, dans la mesure où il dépend du nombre d'embryons transférés, le pourcentage de grossesse multiple est de l'ordre de 25 %. (Lansac *et al*, 2005)

### *Les effets indésirables bénins et exceptionnels*

On peut aussi noter des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements), des céphalées, des réactions au point d'injection (douleurs, rougeurs, œdèmes).

Exceptionnellement, un choc allergique peut survenir.

### *Les effets indésirables à long terme*

Enfin, comme tous les médicaments d'utilisation relativement récente, les effets à long terme ne sont pas connus. Depuis plusieurs années se pose la question de l'influence des traitements de stimulation sur le risque de cancers du sein, de l'endomètre, de l'utérus et surtout de l'ovaire.

Les données actuelles semblent rassurantes. En effet, la majorité des études ne retrouvent pas ce sur-risque.

Toutefois certains auteurs ont trouvé une augmentation du risque de cancer ovarien. (Sanner *et al*, 2009). Cependant, l'infertilité en elle-même constitue un facteur confondant car elle est un facteur de risque de cancer ovarien. (Brinton *et al*, 2013)

Par mesure de précaution, les tumeurs hypothalamo-hypophysaires, les tumeurs ovariennes, les tumeurs utérines et les cancers du sein, contre-indiquent l'utilisation des gonadotrophines. (VIDAL, 2010)

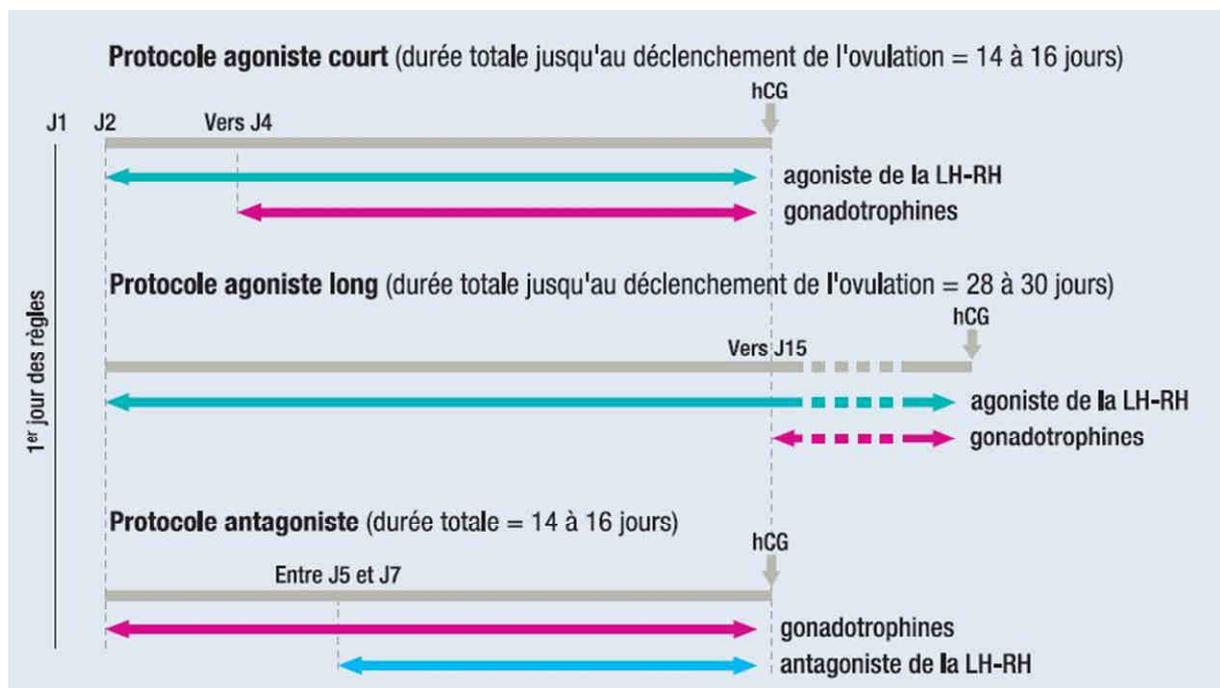
De plus, cela est l'occasion de rappeler aux patientes la nécessité de bénéficier d'un suivi gynécologique régulier. En effet, le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis reste indispensable à toutes les femmes. Les recommandations actuelles de l'INCa (Institut National du Cancer) sont d'effectuer un frottis tous les 3 ans de 25 à 65 ans après deux premiers frottis normaux pratiqués à un an d'intervalle. (INCa, 2013)

## 2.4. Les protocoles utilisés en FIV

En plus de subir les effets indésirables des traitements, la femme doit suivre un protocole contraignant d'administration des médicaments. Trois protocoles sont principalement utilisés : le protocole long agoniste, le protocole court agoniste et le protocole court antagoniste.

Au CHU de Nantes, le protocole court antagoniste est utilisé le plus souvent.

En revanche, le protocole court agoniste est peu utilisé.



**Figure n°17** : Les 3 principaux protocoles utilisés en FIV (Le Moniteur des Pharmacies, 2007)

Tous ces protocoles nécessitent un monitoring, c'est-à-dire une surveillance échographique des ovaires et hormonale pour vérifier comment la patiente réagit aux traitements et éventuellement adapter les doses : en les augmentant si la réponse est insuffisante ou en les diminuant si au contraire la réponse est excessive.

Ce monitoring, bien que nécessaire, participe aussi à la difficulté du parcours de la FIV. En effet, bien que non douloureux, cela nécessite d'avoir du temps et peut donc avoir des répercussions sur la vie conjugale et professionnelle.

Les femmes obèses en situation d'infertilité peuvent donc se tourner vers la médecine pour effectuer un parcours de FIV, avec toutes les épreuves que cela suppose (physiques et psychologiques).

On peut ainsi se demander si ces femmes ont les mêmes chances d'obtenir une grossesse que les femmes dont l'IMC est normal. En d'autres termes : existe-t-il un impact négatif de l'obésité féminine sur les chances de procréation en FIV ?

Nous allons donc tenter de répondre à cette question au travers d'une troisième partie consacrée à une étude réalisée au CHU de Nantes dont nous discuterons les résultats.

# PARTIE III : ÉTUDE AU CHU DE NANTES

## **1. Objectifs de l'étude**

L'objectif de cette étude est d'établir s'il existe un impact négatif de l'obésité féminine sur les taux de succès en Fécondation In Vitro. Ainsi on analysera les résultats obtenus chez des femmes obèses en FIV en les comparant aux résultats obtenus chez des femmes non obèses.

## **2. Matériel**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au CHU de Nantes, s'étalant de janvier 2009 à décembre 2011. Elle compare 257 patientes obèses à 515 patientes non obèses.

L'IMC limite, à partir duquel on considère le patient obèse, a été fixé à 30 (valeur définie par l'OMS). Deux populations ont donc été créées en fonction de l'IMC :

- Un groupe de femmes non obèses dont l'IMC est strictement inférieur à 30.
- Un groupe de femmes obèses dont l'IMC est supérieur ou égal à 30.

Il s'agit d'une étude cas/témoins où les cas sont représentés par les femmes obèses et les témoins par les femmes non obèses. Pour chaque cas (femme obèse) retenu dans l'étude, deux témoins (femmes non obèses) pris en charge le même jour ont été inclus (jour de la ponction), respectant ainsi les mêmes conditions de travail.

Les données ont été extraites de la base informatique (logiciel Medifirst) et anonymisées.

### **3. Méthodes**

#### **3.1. Caractéristiques comparées entre les deux groupes**

Dans un premier temps les caractéristiques du couple autre que l'IMC féminin pouvant influencer sur la fertilité ont été relevées. Ainsi l'âge féminin et masculin, la consommation tabagique des deux membres du couple et l'IMC masculin ont été comparés dans les deux groupes.

Les protocoles utilisés, le rang de tentative, le caractère de l'infertilité (primaire ou secondaire) et sa durée, le statut ovulatoire (OPK) et les caractéristiques spermatiques nécessitant une FIV-ICSI ont également été relevés et comparés.

Ceci dans le but de repérer les facteurs confondants de notre enquête.

Ensuite, la réponse à la stimulation a été analysée à l'aide de plusieurs critères dont on a calculé les moyennes :

- La dose de gonadotrophines utilisée
- Le nombre de jours de stimulation
- Le taux d'œstradiol le jour du déclenchement
- Le nombre de follicules matures le jour du déclenchement
- Le nombre d'ovocytes recueillis
- Le nombre d'ovocytes retenus
- Le nombre de d'ovocytes en métaphase II (ovocytes fécondables)
- Le nombre d'embryons total obtenus
- Le nombre d'embryons transférés
- Le nombre d'embryons congelés

Le taux de fécondation a lui été calculé, il correspond au nombre d'embryons obtenus divisés par le nombre d'ovocytes retenus.

Enfin les résultats de la tentative de FIV seront analysés selon les paramètres suivants :

- Le taux d'implantations

Le taux d'implantations a été calculé. Il correspond au nombre d'embryons transférés divisé par le nombre de grossesses totales obtenues (correspondant au nombre d'embryons implantés).

- Le taux de FCS

Le taux de FCS correspond au nombre de FCS retrouvé dans nos populations divisé par le nombre de grossesses cliniques (multiplié par 100 pour obtenir un pourcentage).

- Le taux d'annulations de cycles
- Le taux d'annulations de transferts
- Le taux total de grossesses

Ce taux inclut les grossesses biochimiques, les grossesses ayant abouties à un accouchement, mais aussi les grossesses interrompues que ce soit par FCS, IMG (Interruptions Médicales de Grossesses) ou GEU (Grossesses Extra-Utérines)

- Le taux de grossesses biochimiques
- Le taux de grossesses cliniques
- Le taux de grossesses multiples
- Le taux de grossesses ayant abouties à un accouchement

Ces différents taux ont été calculés par rapport au nombre de femmes totales de la population (515 pour les femmes non obèses et 257 pour les femmes obèses).

- Le taux de grossesses multiples

Ce taux a été calculé par rapport au nombre de grossesses cliniques retrouvées dans nos populations.

- Le taux de morts per partum et néonatales
- Le taux de naissances prématurées (selon le terme de la grossesse)

Ces deux taux ont été obtenus par rapport au nombre d'enfants nés dans les deux populations.

### 3.2. Tests utilisés pour l'analyse statistique et seuil de signification

L'analyse statistique a été menée grâce au logiciel BiostaTGV.

Pour les variables qualitatives, les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par le test du Chi 2. Lorsque la taille de la population l'exigeait (population de petite taille), le test du Chi 2 a été remplacé par un test exact de Fisher.

Le test de Student a lui été utilisé pour comparer les moyennes des variables quantitatives.

Une signification statistique a été retenue pour une valeur de  $p < 0.05$ . Au-dessus, les différences sont considérées comme Non Significatives (NS).

## 4. Résultats

### 4.1. Facteurs confondants

Tableau V : Caractéristiques du couple

	IMC féminin < 30 N = 515	IMC féminin ≥ 30 N = 257	p
Âge féminin moyen * (années)	32.6 ± 4.2	32.5 ± 4.8	NS
Âge féminin + de 35 ans (%)	26.3	29.9	NS
Âge masculin + de 45 ans (%)	6.0	10.1	p < 0,05
IMC masculin ≥ 30 (%)	5.7 (N*= 392)	34.4 (N*= 193)	p < 0,05
Tabagisme féminin (%)	20.9 (N*= 37)	23.6 (N*= 15)	NS
Tabagisme masculin (%)	39.0 (N*= 184)	37.8 (N*= 85)	NS

Si l'âge féminin et le tabagisme sont équivalents dans nos deux groupes, on retrouve une différence significative en ce qui concerne la proportion d'hommes de plus de 45 ans et la proportion d'hommes souffrant d'obésité.

Dans le cadre de notre étude, les femmes obèses ont donc plus souvent pour partenaires des hommes âgés et obèses.

\* : Moyenne (m) ± Déviation Standard (D.S.)

N\* : Nombre de données manquantes

**Tableau VI** : Protocoles utilisés

	IMC féminin < 30 N = 515	IMC féminin ≥ 30 N = 257	p
Protocole antagoniste (%)	83.7	79.8	NS
Protocole court agoniste (%)	4.3	3.9	
Protocole long agoniste (%)	12.0	16.3	

Aucune différence significative n'est retrouvée en ce qui concerne l'utilisation des différents protocoles. Dans les deux groupes, le protocole antagoniste est utilisé en grande majorité.

**Tableau VII** : Rang de tentative

	IMC féminin < 30 N = 515	IMC féminin ≥ 30 N = 257	p
1ère tentative (%)	55.9	60.3	NS
2ème tentative (%)	26.8	23.7	
3ème tentative (%)	9.9	7.8	
4ème tentative et + (%)	7.4	7.0	

Là encore, les résultats sont comparables entre nos deux populations.

**Tableau VIII** : Caractéristique de l'infertilité (primaire ou secondaire)

	IMC féminin < 30 N = 515	IMC féminin ≥ 30 N = 257	p
Primaire (%)	57.9	54.5	NS
Primo-secondaire (%)	9.5	8.6	
Secondaire (%)	28.9	32.7	
Non renseigné (%)	3.7	4.3	

**Tableau IX** : Durée de l'infertilité

	IMC féminin < 30 N = 463	IMC féminin ≥ 30 N = 228	p
Durée infertilité moyenne* (années)	3.7 ± 2.0	4.0 ± 2.2	NS

La caractéristique de l'infertilité et sa durée moyenne sont retrouvées dans des proportions équivalentes chez les femmes non obèses et obèses.

\* : m ± D.S.

**Tableau X** : Taux de FIV et d'ICSI

	<b>IMC féminin &lt; 30 N = 515</b>	<b>IMC féminin ≥ 30 N = 257</b>	<b>p</b>
Taux de FIV (%)	35.7	29.2	NS
Taux d'ICSI (%)	61.6	68.5	
Taux de FIV + ICSI (%)	2.7	2.3	

Les FIV et les ICSI sont représentées de manière équivalente.

**Tableau XI** : Pourcentage de femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques

	<b>IMC féminin &lt; 30 N = 515</b>	<b>IMC féminin ≥ 30 N = 257</b>	<b>p</b>
Pourcentage de SOPK (%)	6.8	24.5	<b>p &lt; 0,05</b>

Les femmes obèses sont significativement plus atteintes du SOPK que les femmes non obèses.

#### 4.2. Réponse à la stimulation

**Tableau XII** : Dose de gonadotrophines utilisée et durée de stimulation

	IMC féminin < 30 N = 515	IMC féminin ≥ 30 N = 257	p
Dose gonadotrophines* (UI)	1723 ± 706	2143 ± 778	p < 0,05
Durée stimulation* (jours)	9.6 ± 1.5	9.9 ± 1.6	p < 0,05

**Tableau XIII** : Réponse à la stimulation

	IMC féminin < 30 N = 515	IMC féminin ≥ 30 N = 257	p
Taux d'œstradiol moyen jour hCG* (pg/mL)	2112 ± 1045 (N* = 177)	2127 ± 982 (N* = 93)	NS
Nombre moyen de follicules matures jour hCG*	6.6 ± 2.9 (N* = 298)	7.2 ± 2.6 (N* = 146)	p < 0,05
Nombre moyen d'ovocytes recueillis*	9.5 ± 5.0	9.8 ± 4.8	NS
Nombre moyen d'ovocytes retenus*	8.7 ± 4.7	8.8 ± 4.3	NS
Nombres moyen d'ovocytes en métaphase II*	3.8 ± 3.7	3.4 ± 3.3	NS
Nombre moyen d'embryons total*	4.0 ± 3.2	3.0 ± 2.7	p < 0,05
Nombre moyen d'embryons transférés*	1.3 ± 0.8	1.2 ± 0.8	NS
Nombre moyen d'embryons congelés*	0.5 ± 1.0	0.4 ± 1.0	NS

\* : m ± D.S.

N\* : Nombre de données manquantes

Les paramètres pour lesquels on observe une différence significative sont :

- La dose de gonadotrophines utilisée qui est supérieure chez les femmes obèses.
- La durée de stimulation qui est également plus importante chez les femmes obèses.
- Le nombre de follicules matures le jour de l'injection d'hCG : plus de follicules matures sont observés chez les femmes obèses.
- Et le nombre d'embryons total obtenus : il est inférieur chez ces femmes obèses.

**Tableau XIV** : Taux de fécondation

	IMC féminin < 30 N = 515	IMC féminin ≥ 30 N = 257	p
Taux de fécondation (%)	45.7	35.0	p < 0,05

On constate un taux de fécondation inférieur chez les femmes obèses de l'étude.

#### 4.3. Résultats de la tentative de FIV

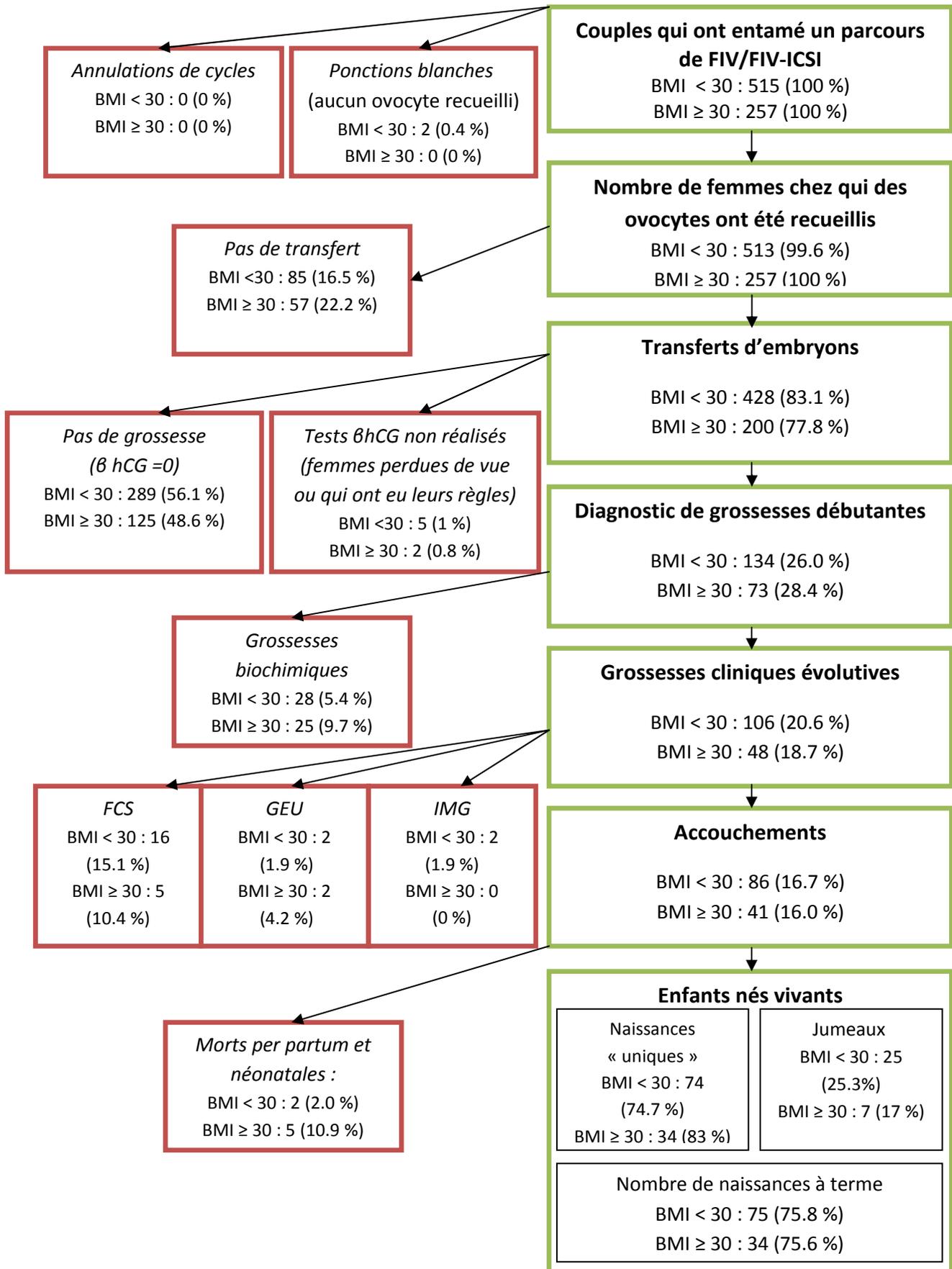


Figure n°18 : Issues des FIV/FIV-ICSI chez les femmes obèses et non obèses de notre étude

**Tableau XV** : Taux d'annulations de cycles

	<b>IMC féminin &lt; 30 N = 515</b>	<b>IMC féminin ≥ 30 N = 257</b>	<b>p</b>
Taux d'annulations de cycles (%)	0	0	NS

Le taux d'annulations de cycles est bien évidemment de 0 % dans les 2 groupes. En effet, la sélection des patientes s'est faite à partir du jour de la ponction, c'est-à-dire chez des femmes qui ont été au bout de la stimulation ovarienne.

**Tableau XVI** : Taux d'annulations de transferts

	<b>IMC féminin &lt; 30 N = 515</b>	<b>IMC féminin ≥ 30 N = 257</b>	<b>p</b>
Taux d'annulations de transfert (%)	16.5	22.2	NS

Le taux d'annulations de transferts ne diffère pas de manière significative chez les femmes obèses.

**Tableau XVII** : Résultats en termes d'implantations et de grossesses

	IMC féminin < 30 N = 515	IMC féminin ≥ 30 N = 257	p
Taux d'implantations (%)	19.7	23.4	NS
Taux total de grossesses (%)	26.0	28.4	NS
Taux de grossesses biochimiques (%)	5.4	9.7	<b>p &lt; 0,05</b>
Taux de grossesses cliniques (%)	20.6	18.7	NS
Taux de grossesses multiples (%)	13.2	12.5	NS

Le taux d'implantations, de grossesses totales, de grossesses cliniques et de grossesses multiples ne diffèrent pas dans nos deux groupes.

Seules les grossesses biochimiques sont retrouvées de manière significativement plus importante chez les femmes dont l'IMC est supérieur ou égal à 30.

**Tableau XVIII** : Taux de FCS

	IMC féminin < 30 N = 106	IMC féminin ≥ 30 N = 48	p
Taux de FCS (%)	15.1	10.4	NS

Aucune différence significative n'est retrouvée en termes de FCS.

**Tableau XIX** : Taux d'accouchements

	IMC féminin < 30 N = 515	IMC féminin ≥ 30 N = 257	p
Taux d'accouchements (%)	16.7	16.0	NS

Le taux d'accouchements est comparable dans les deux groupes.

Le nombre total d'enfants nés est respectivement de 101 dans le groupe des femmes non obèses et 46 chez les femmes obèses.

Le taux de morts per partum (pendant l'accouchement) et de morts néonatales (mort dans les sept jours qui suivent la naissance) ont donc été calculés à partir de ce nombre.

**Tableau XX** : Taux de morts per partum et néonatales

	IMC féminin < 30 N = 101	IMC féminin ≥ 30 N = 46	p
Taux de morts per partum et néonatales (%)	2.0	10.9	<b>p &lt; 0,05</b>

Le taux de morts per partum et néonatales est significativement différent dans nos deux populations : il est augmenté chez les femmes obèses.

**Tableau XXI** : Taux de naissances prématurées selon le terme de la grossesse (en Semaine d'Aménorrhée : SA)

	IMC féminin < 30 N = 101	IMC féminin ≥ 30 N = 46	p
À terme (≥ 37 SA) (%)	75.8	75.6	NS
Prématurité (≥ 33 et < 37 SA) (%)	20.2	11.1	NS
Grande prématurité (≥ 28 et < 33 SA) (%)	3.0	2.2	NS
Très grande prématurité (<28 SA) (%)	1.0	11.1	<b>p &lt; 0,05</b>

Aucune différence significative ne peut être mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne les enfants nés à terme, les prématurés et les grands prématurés. En revanche, les femmes obèses présentent un taux significativement plus élevé d'enfants au stade de très grande prématurité.

## 5. Discussion des résultats

### 5.1. Facteurs confondants

#### ***Âge, tabagisme et IMC masculin***

Dans un premier temps, l'âge, le tabagisme et l'IMC paternel ont été évalués dans les deux groupes. Si l'on n'observe aucune différence significative en termes d'âge maternel et de tabagisme (qu'il soit féminin ou masculin), on observe en revanche des hommes plus âgés et dont l'IMC est supérieur à 30 de manière significativement plus importante dans le groupe des femmes obèses.

En effet, les femmes obèses sont plus souvent en couple avec des hommes obèses ; ce fait ayant déjà été retrouvé dans l'étude de Nathalie Bajos sur la sexualité des Français. (Bajos *et al*, 2006)

Cependant, il y a des données manquantes en ce qui concerne le critère de l'IMC masculin, la puissance du test statistique s'en trouve donc diminuée.

Par ailleurs, le fait qu'il y ait plus d'hommes âgés semble plus étonnant. Une des explications possibles pourrait être la corrélation avec l'IMC. En effet, les hommes (comme les femmes d'ailleurs) voient leur IMC augmentés avec l'âge. (OBEPI, 2012). Ainsi s'il y a plus d'hommes dont l'IMC est supérieur à 30 dans le groupe des femmes obèses, il semblerait logique que ces mêmes hommes soient plus âgés.

#### ***Âge paternel et fertilité***

Certains auteurs trouvent une diminution significative des chances de délai de conception inférieur à 12 mois parallèlement à l'augmentation de l'âge paternel. D'autres ne trouvent en revanche aucun effet de l'âge paternel lorsque la femme a moins de 35 ans ; alors que lorsque les femmes ont plus de 35 ans, une augmentation du délai de conception supérieur à 1 an est observée lorsque l'homme est âgé d'au moins 40 ans. (Dechanet *et al*, 2010)

L'âge paternel semble donc associé à une diminution de la fertilité mais l'âge limite est difficile à mettre en évidence ; l'âge féminin est un facteur de risque d'infertilité plus important que l'âge masculin.

### Obésité paternelle et fertilité

La relation entre IMC et fertilité masculine fait l'objet d'un intérêt croissant et il semblerait que l'obésité ait un impact négatif sur l'ensemble des fonctions de reproduction masculine, l'impact sur les paramètres spermatiques étant pour l'instant celui qui a été le plus étudié.

#### - *Impact sur les paramètres spermatiques*

La plupart des études observe une altération des paramètres spermatiques associée à l'IMC : diminution du nombre de spermatozoïdes totaux, diminution du nombre de spermatozoïdes mobiles et augmentation des formes atypiques. Cependant, une méta-analyse de 2010 a retenu 5 publications et n'arrive pas à conclure à un effet du poids sur les paramètres spermatiques, tandis qu'une autre méta-analyse plus récente retenant 14 études a pu mettre en évidence une augmentation du risque d'oligozoospermie ou d'azoospermie en cas d'IMC élevé. (Sermondade *et al*, 2011)

Le sujet reste donc encore à explorer.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises. (Sermondade *et al*, 2011)

Parmi elles, on peut citer de manière non exhaustive : une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire (diminution de la GnRH, de la LH), une hyperœstrogénie (aromatisation des stéroïdes en œstrogènes dans les tissus adipeux périphériques), ainsi qu'une augmentation de la température scrotale par augmentation de la graisse au niveau des hanches et de l'abdomen.

#### - *Impact sur le pouvoir fécondant*

Des modèles animaux (souris, lapins) soumis à un régime hyperlipidique montrent des diminutions significatives de la capacitation des spermatozoïdes et de leur fixation à la zone pellucide de l'ovocyte. (Sermondade *et al*, 2011)

Chez l'homme, peu de données sont disponibles ; seule une publication relève une diminution de fixation à l'acide hyaluronique corrélée à l'IMC qui pourrait expliquer la diminution de capacité de fixation à la zone pellucide. (Sermondade *et al*, 2011)

- *Impact sur l'implantation et le développement embryonnaire*

Un article récent met en évidence un lien entre IMC paternel, taux de grossesses et d'accouchements après AMP. Mais cela reste encore à confirmer par d'autres études. (Sermondade *et al*, 2011)

L'IMC supérieur à 30 et l'âge masculin avancé peuvent donc être considérés comme deux facteurs confondants dans notre enquête, car il est montré par certaines études que ces deux facteurs peuvent avoir un impact sur la fertilité du couple.

Cependant, nous avons décidé de ne pas les exclure de l'enquête car il est montré que les femmes obèses sont plus souvent en couple avec des hommes obèses, c'est un fait que l'on retrouve dans notre étude ; les exclure conduirait donc à réduire de manière trop importante nos effectifs.

***Protocoles utilisés, rang, durée et caractéristique de l'infertilité***

Aucune différence significative n'est retrouvée à ce niveau, les protocoles agonistes longs et courts, et les protocoles antagonistes sont utilisés dans les mêmes proportions dans les deux groupes.

Les résultats de l'étude ne pourront donc pas être biaisés du fait d'utilisation de protocoles différents.

De même, le rang d'infertilité, la caractéristique de l'infertilité (primaire ou secondaire) et la durée de cette infertilité sont équivalents dans les deux groupes.

### ***Nombre de FIV-ICSI réalisées***

Le nombre d'ICSI réalisées peut être corrélé aux nombres de couples où un facteur d'infertilité masculine est présent.

En effet, nous voulons dans notre étude étudier uniquement l'impact de l'obésité féminine sur les taux de succès en FIV, s'il y avait des facteurs masculins d'infertilité, cela conduirait à biaiser notre étude de manière importante.

Cependant, le nombre d'ICSI réalisées est similaire dans les deux groupes, on peut donc considérer que les facteurs d'infertilité masculine sont comparables et ne constituent donc pas une source de facteurs confondants.

### ***Nombre de femmes atteintes d'un SOPK***

Le nombre de femmes atteintes d'un SOPK est significativement plus important dans le groupe des femmes obèses. Ce résultat semble logique puisque comme nous l'avons vu, 50 à 70 % des femmes atteintes d'un SOPK sont en excès pondéral. (Torre *et al*, 2007)

Ce facteur peut en lui seul être à l'origine d'une infertilité (qu'il soit en lien avec une obésité ou non) ; et peut être responsable d'une augmentation des FCS.

De plus, les femmes atteintes de SOPK présentent un risque d'hyperstimulation ovarienne plus élevé (et donc un risque d'annulations de cycles ou de transferts pour cause de SHO).

Il pourrait donc être considéré comme un facteur éventuellement confondant. Cependant, le SOPK représente l'un des mécanismes par lequel l'obésité impacte sur la fertilité naturelle, nous n'excluons donc pas les femmes atteintes de SOPK dans notre étude.

## 5.2. Réponse à la stimulation

### ***Durée de stimulation et dose totale de gonadotrophines***

Notre étude retrouve une différence significative en ce qui concerne le nombre de jours et la dose totale de gonadotrophines nécessaire à la stimulation. Les femmes obèses nécessitent de plus fortes doses de gonadotrophines et d'une durée de stimulation plus importante.

On retrouve également une dose totale de gonadotrophines utilisée plus importante dans les données de la littérature. (Awartani *et al*, 2009 ; Bellver *et al*, 2010 ; Brewer *et al*, 2010 ; Cedrin-Durnerin *et al*, 2011 ; Dechaud *et al*, 2006 ; Fedorcsak *et al*, 2004 ; Maheshwari *et al*, 2007 ; Pasquali *et al*, 2003)

Contrairement aux doses de gonadotrophines augmentées, la durée de stimulation allongée n'est pas toujours retrouvée dans la littérature, mais il arrive qu'elle soit mise en évidence. (Brewer *et al*, 2010)

Dans notre étude, il peut exister un biais chez les patientes connues SOPK avant le début de la stimulation, en effet, des doses plus faibles de FSH sont administrées à ces patientes pour éviter le risque d'hyperstimulation, et cela rallongerait donc la durée de la stimulation.

### ***Pourquoi est-il nécessaire d'augmenter les doses chez les femmes obèses ?***

Si c'est une donnée constante dans de nombreuses études, en revanche peu de données existent dans la littérature qui permettent d'expliquer ce phénomène.

Il paraît en effet logique qu'une dose plus importante soit nécessaire pour obtenir une concentration équivalente chez les femmes obèses. En effet, les injections de gonadotrophines se font par la voie Sous Cutanée et nécessitent donc de passer la barrière adipeuse avant de se retrouver au niveau de la circulation sanguine. L'absorption serait donc modifiée.

Cependant, une partie de cet obstacle est levée car il est systématiquement conseillé à ces femmes de pratiquer les injections au niveau de l'épaule (dans le deltoïde), endroit qui présente moins de graisses que l'abdomen.

Si l'absorption du médicament par voie sous cutanée est probablement altérée par la barrière adipeuse, la distribution peut également être modifiée.

En effet, chez les personnes obèses, d'une part le volume de distribution est augmenté (volume sanguin plus important, volume adipeux et taille des organes également plus importants) et d'autre part les protéines plasmatiques sont également augmentées, ce qui conduit à une fraction libre et donc active du médicament plus faible. (Servin, 2009)

Tout ceci conduit à une nécessité d'utiliser des doses plus fortes de médicaments. Cela est surtout valable pour les médicaments lipophiles, or les gonadotrophines sont des molécules plutôt hydrosolubles.

Cependant, une altération de l'absorption, du métabolisme et de l'élimination ont tout de même été mis en évidence chez des femmes obèses souffrant de SOPK. (Brewer *et al*, 2010)

Mais la nécessité d'augmenter les doses chez les femmes obèses ne peut être entièrement expliquée par une modification de la cinétique.

En effet, une résistance ovarienne aux gonadotrophines chez les femmes obèses est aussi mise en cause. Il semblerait que l'insulinorésistance retrouvée chez ces femmes soit en partie responsable de la résistance aux gonadotrophines. (Brewer *et al*, 2010)

De même, les concentrations élevées de leptine chez les femmes obèses ont été suspectées d'augmenter cette résistance aux gonadotrophines. (Brewer *et al*, 2010)

### ***Nombre de follicules, d'ovocytes et d'embryons***

Le nombre moyen de follicules matures, ainsi que le nombre d'embryons obtenus diffèrent de manière significative dans les deux groupes. Ainsi, les femmes obèses présentent un nombre supérieur de follicules matures le jour du déclenchement, mais un nombre d'embryons inférieur.

Les femmes atteintes de SOPK, à risque d'hyperréponse, ont souvent plus de follicules matures. Or, il s'agit d'une population majoritaire chez nos femmes obèses. Cela pourrait donc expliquer le nombre de follicules augmenté chez nos femmes obèses.

À noter tout de même, que beaucoup de données sont manquantes en ce qui concerne le critère « follicules matures le jour de l'hCG », le résultat est donc moins aisément interprétable.

En termes de taux d'œstradiol, de nombre d'ovocytes recueillis et retenus, et de nombre d'ovocytes en métaphase II, aucune différence n'est mise en relief dans notre étude.

Ces résultats diffèrent par rapport à certaines données de la littérature, en effet l'obésité est connue pour engendrer une diminution du nombre de follicules qui se répercute sur le nombre d'ovocytes et une diminution des taux d'œstradiol. (Awartani *et al*, 2009 ; Fedorcsak *et al*, 2004 ; Pasquali *et al*, 2003) En revanche, d'autres études ne retrouvent pas ces différences (Bellver *et al*, 2010 ; Dechaud *et al*, 2006)

Le nombre d'embryons obtenus inférieur n'est pas forcément retrouvé dans la littérature (Bellver *et al*, 2010 ; Dechaud *et al*, 2006). En revanche, l'équipe de Shah D. *et al* trouve moins d'embryons chez les femmes dont l'IMC est supérieur à 35 comparé aux femmes d'IMC normal. (Shah *et al*, 2011)

### ***Taux de fécondation***

On observe chez les femmes obèses de l'étude un taux de fécondation diminué.

Ce fait est rarement retrouvé dans les études. On peut cependant citer l'équipe Shah D *et al* qui met également en évidence un taux de fécondation plus faible chez les femmes obèses. (Shah *et al*, 2011)

### 5.3. Résultats de la tentative de FIV

#### ***Annulations de cycles***

Les résultats de notre étude ne sont pas exploitables, puisque les femmes ayant dû arrêter la stimulation ont été exclues de l'étude du fait même de la méthode de recrutement (le jour de la ponction ovocytaire).

En effet, l'annulation de cycles correspond à un arrêt de la stimulation pour cause de défaut ou d'excès de réponse ovarienne, ainsi les femmes dont le cycle est annulé n'iront pas jusqu'à la ponction ovocytaire.

Cependant, dans la littérature, plusieurs études mettent en avant une augmentation des annulations de cycles chez les femmes obèses (Awartani *et al*, 2009 ; Lenoble *et al*, 2008 ; Shah *et al*, 2011) tandis que d'autres ne retrouvent aucune différence significative à ce niveau (Maheshwari *et al*, 2007 ; Moragianni *et al*, 2012).

#### ***Annulations de transferts***

Notre étude ne retrouve pas de différence significative en termes d'annulation de transfert.

Une annulation de transfert peut avoir lieu soit lorsqu'il n'y a pas d'embryon à transférer (échec de fécondation ou arrêt de développement), soit lorsqu'il y a des embryons mais que la situation clinique ne permet pas le transfert (risque d'HyperStimulation Ovarienne).

On aurait donc pu s'attendre à plus d'annulations de transfert chez nos femmes obèses liées à un plus grand risque de HSO chez les femmes atteintes de SOPK, mais ce n'est pas le cas dans notre étude.

Il est difficile de comparer ce résultat aux données de la littérature. En effet, peu d'entre elles font mention des annulations de transferts, les annulations de cycles étant les plus étudiées. Une seule étude étudie le critère de l'annulation de transfert et trouve ainsi plus d'annulations de transferts d'embryons chez les femmes obèses. (Fedorcsak *et al*, 2004)

### ***Taux d'implantations et taux de grossesses***

Notre étude ne retrouve aucune différence significative en termes d'implantations, de grossesses totales, de grossesses cliniques et de grossesses multiples.

Le taux total de grossesses est à regarder de plus près, en effet, il inclut toutes les grossesses, dont les grossesses biochimiques, ces dernières correspondant à une situation où le taux de  $\beta$  hCG détecté est positif, mais où l'on ne retrouve pas de sac gestationnel à l'échographie par la suite (communément appelé œuf clair).

Lorsque l'on s'intéresse à ce taux de grossesses biochimiques, on constate qu'il est significativement augmenté chez les femmes obèses ; ce qui contribue à augmenter le nombre total de grossesses.

Les données dans la littérature sont très divergentes.

*Le taux total de grossesses et de grossesses biochimiques ne sont pas des paramètres qui ont été étudiés dans les données disponibles de la littérature. Nous limiterons donc notre analyse à la comparaison des taux d'implantations, de grossesses cliniques et de grossesses multiples dans cette partie.*

#### *En ce qui concerne le taux d'implantations :*

Certaines études le retrouvent diminué chez les femmes obèses (Bellver *et al*, 2010 ; Brewer *et al*, 2010 ; Moragianni *et al*, 2012). D'autres ne voient aucune modification par rapport aux femmes non obèses. (Dechaud *et al*, 2006)

#### *En ce qui concerne les taux de grossesses cliniques :*

S'il est majoritairement retrouvé diminué chez les femmes obèses (Awartani *et al*, 2009 ; Cedrin-Durnerin *et al*, 2011 ; Lenoble *et al*, 2008 ; Maheshwari *et al*, 2007 ; Moragianni *et al*, 2012), cela n'est pas confirmé par toutes les études (Dechaud *et al*, 2006).

La classe de l'obésité est également prise en compte par certains auteurs. Ainsi, Shah D. *et al* retrouve un pourcentage de grossesses cliniques 50 % moins important chez les femmes en obésité morbide ; 33 % moins important pour les femmes dont le BMI se situe entre 30 et 34.9 et 44 % moins important pour les femmes dont le BMI se situe entre 35 et 39,9. (Shah *et al*, 2011)

### En ce qui concerne le taux de grossesses multiples :

En ce qui concerne les grossesses multiples, c'est un critère qui n'est pratiquement pas étudié dans la littérature. Seule une étude n'observe pas de différence significative en termes de grossesses multiples (Moragianni *et al*, 2012)

Aucune donnée fiable de la littérature ne permet d'affirmer que l'obésité augmente le risque de grossesses gémellaires.

### **Taux de FCS**

On n'observe pas de différence significative au niveau des FCS. Les résultats au regard de la littérature sont discordants.

Certains auteurs retrouvent un taux de FCS augmenté significativement (Cedrin-Durnerin *et al*, 2011 ; Fedorcsak *et al*, 2004 ; Maheshwari *et al*, 2007 ; Pasquali *et al*, 2003), ou augmenté mais de manière non significative (Bellver *et al*, 2010 ; Lenoble *et al*, 2008) ou bien encore non augmenté (Dechaud *et al*, 2006)

Mais il semble tout de même y avoir plus d'études mettant en évidence une augmentation du taux de FCS chez les femmes obèses.

### **Taux d'accouchements**

Aucune différence n'est observée en termes d'accouchements.

Ces points sont également controversés dans la littérature.

Comme les taux de grossesses, les taux d'accouchements sont souvent retrouvés réduits chez les femmes obèses. (Bellver *et al*, 2010 ; Brewer *et al*, 2010 ; Fedorcsak *et al*, 2004 ; Lenoble *et al*, 2008 ; Lintsen *et al*, 2005 ; Moragianni *et al*, 2012)

Tout comme pour les taux de grossesses cliniques, selon Shah D. *et al* les taux d'accouchements sont 50 % plus faibles chez les femmes en situation d'obésité morbide par rapport aux femmes dont le BMI est normal. (Shah *et al*, 2011)

### ***Taux de morts per partum et néonatales***

Il est retrouvé significativement augmenté dans la population des femmes obèses de notre étude. Ce résultat est à interpréter avec précaution, car les populations étudiées sont réduites, et même si un test approprié aux faibles populations a été utilisé (test exact de Fisher), la puissance du test en est tout de même diminuée.

Le taux de morts per partum et néonatales n'est pas une donnée retrouvée dans les publications qui étudient les résultats de la FIV chez les femmes obèses, mais la plupart des études retrouvent effectivement un risque de morts néonatales multiplié par 2 à 3 en cas d'obésité, en dehors d'un contexte de FIV. (Basdevant *et al*, 2011 ; Bringer *et al*, 2006 ; Tennant *et al*, 2011)

### ***Taux de naissances prématurées***

Notre étude ne retrouve pas de différence significative entre les deux populations en ce qui concerne les enfants nés à terme, les prématurés et les grands prématurés. En revanche, elle met en avant un taux de très grands prématurés significativement augmenté chez les femmes obèses. Comme pour le taux de morts néonatales, ce résultat est à interpréter avec précaution car les populations étudiées sont de faibles tailles.

De plus, si l'on n'avait pas fait de distinction selon le stade de prématurité, le taux de prématurité (incluant tous les stades de prématurité), serait de 24,2 % chez les femmes non obèses et de 24,4 % chez les femmes obèses, ce qui est comparable.

Dans la littérature, le taux de naissances prématurées, comme le taux de morts néonatales, n'est pas un critère retenu dans les publications qui étudient les résultats de FIV chez les femmes obèses. En revanche, ce lien entre obésité maternelle et survenue d'un accouchement prématuré est débattu dans un contexte hors FIV.

Récemment, une méta-analyse portant sur 84 études montre les résultats suivants : une augmentation de 30 % du risque de prématurité pour les femmes obèses et de 70 % pour les femmes en obésité morbide, sans distinction du stade de prématurité. (McDonald *et al*, 2010)

## ***Corrélation entre le taux de morts per partum et néonatales, le taux de grossesses gémeillaires et le taux de naissances prématurées***

Dans notre étude, les enfants morts pendant l'accouchement ou dans les jours suivants l'accouchement sont dans quasiment tous les cas des jumeaux qui sont nés de façon prématurée (grande à très grande prématurité).

Il est donc logique que le taux de morts perpartum et néonatales et le taux de naissances de très grands prématurés soient augmentés tous les deux.

### 5.4. Les limites de notre étude

#### ***Facteurs confondants***

La première limite de cette étude est constituée par les deux facteurs potentiellement confondants retrouvés. Il s'agit de l'IMC masculin supérieur à 30 et l'âge masculin de plus de 45 ans qui sont deux facteurs retrouvés en proportions plus importantes dans la population des femmes obèses. Ces facteurs sont considérés comme confondants car l'un et l'autre peuvent avoir un impact négatif sur la fertilité et peuvent donc potentiellement compromettre les résultats de l'étude. Cependant, il manquait des données à ce niveau et donc la puissance des tests statistiques est diminuée.

#### ***Biais de sélection***

Il y a également un biais de sélection dans notre étude : en effet, les patientes ont été sélectionnées à partir du jour de la ponction ovocytaire. Les femmes dont le cycle a été annulé pour cause d'une insuffisance de réponse ovarienne ou au contraire d'un excès, ont été exclues.

De même, dans notre étude, les rangs de tentative vont de 1 à 7 tentatives ; en conséquence, nous avons probablement sélectionné des femmes peu répondeuses aux traitements de stimulation.

Cependant, le rang moyen de tentative étant comparable dans les 2 groupes, on s'est probablement affranchi de ce biais.

### ***Manque de données***

Il manque certaines données qui auraient été intéressantes à étudier ou à connaître pour pouvoir mieux interpréter les résultats. Ainsi, nous ne disposons pas des critères morphologiques nécessaires pour évaluer la qualité embryonnaire.

- Tour de taille

De même, notre étude ne renseigne pas le tour de taille, alors que l'obésité androïde est associée aux troubles hormonaux responsables de dysovulations.

- Poids de naissance

Le poids des enfants à la naissance aurait aussi été intéressant à étudier.

- Données intéressantes pour l'interprétation des résultats

- *Méthode d'injection*

Notre étude n'indique pas si les femmes obèses se sont effectivement piquées dans le deltoïde même si on peut le supposer.

- *Perte de poids avant le début de la FIV*

La perte de poids avant la FIV a-t-elle été proposée ? Obtenue ? Combien de kilogrammes la femme a-t-elle perdus avant d'entamer la FIV ?... Autant de questions dont nous ne connaissons pas les réponses.

### ***Calcul de l'IMC***

De plus, nous ne savons pas si l'IMC a été calculé à partir d'un poids et d'une taille mesurés ou bien simplement énoncés par les femmes. Dans ce dernier cas, l'IMC de ces femmes peut être sous-estimé.

### ***Nature de l'étude***

Enfin, notre étude est limitée par sa nature même : en effet, il s'agit d'une étude de nature rétrospective qui par définition est moins puissante qu'une étude prospective.

### ***Taille des populations***

Plus la taille d'un échantillon est grande, plus la puissance du test statistique est élevée. Comme nous l'avons vu, certaines données ont été calculées à partir d'un faible échantillon ; la puissance du test statistique s'en trouve donc diminuée.

En conclusion, les taux de succès en FIV des femmes obèses comparées aux femmes de poids normal apparaissent difficiles à interpréter.

Notre étude ne met pas en avant des résultats significativement différents en termes d'accouchements chez les femmes obèses suite à une FIV par rapport aux femmes non obèses. En revanche, les doses de gonadotrophines utilisées et la durée de stimulation pour parvenir à ce taux de succès sont bien plus importantes chez ces femmes obèses. Par ailleurs, l'augmentation des FCS en cas d'obésité, qui est une donnée fréquemment retrouvée dans la littérature, n'est pas présente dans notre étude. Cependant, une augmentation du taux de grossesses biochimiques, du taux de morts néonatales et du taux de très grande prématurité est observée.

Mais comme nous venons de le voir, notre étude a des limites et nos résultats devront être confirmés.

La comparaison aux données de la littérature est difficile à effectuer car les auteurs n'étudient pas forcément les mêmes populations (femmes obèses comparées aux femmes minces, femmes en obésité morbide comparées aux femmes en obésité modérée, femmes présentant un SOPK comparées aux femmes sans SOPK, ...) alors que dans une même population, plusieurs facteurs peuvent être associés, notamment obésité et SOPK.

De plus, la définition de l'obésité peut différer d'une étude à l'autre : en effet certaines études parlent d'obésité pour un BMI supérieur à 27.

On peut tout de même retenir que toutes les études de la littérature retrouvent une utilisation de doses de gonadotrophines supérieure chez les femmes obèses, comme dans notre étude.

Après l'analyse des différents résultats obtenus en FIV chez les patientes obèses, nous allons maintenant nous intéresser à la prise en charge de ces femmes qui vise à améliorer leurs chances de grossesses, spontanées ou induites médicalement.

## **6. Prise en charge de la patiente obèse**

### **6.1. Moyens de prise en charge : acteurs médicaux et centres spécialisés**

#### ***Au niveau national***

L'accès aux soins pour les personnes obèses peut être divisé en 3 niveaux :

- Le premier recours est assuré par le **médecin traitant et le pédiatre** en charge du dépistage des personnes à risque, du bilan et de la prise en charge initiale des personnes présentant une obésité.
- Le second recours est assuré par les **spécialistes** de la nutrition, les **endocrinologues**, les chirurgiens et par les **établissements de santé publics et privés** pour une prise en charge médicale et/ou chirurgicale des patients atteints d'obésité, y compris les obésités sévères.
- Des **centres spécialisés** interviennent en recours régional de 3<sup>ème</sup> niveau.

Ces centres spécialisés sont au nombre de 37 en France. Ces centres spécialisés ont été identifiés par les Agences Régionales de Santé (ARS) à la suite de l'instruction du 29 juillet 2011 relative à la mise en œuvre du Programme National Nutrition Santé (PNNS) 3 et du plan obésité. La prise en charge dans ces centres est pluridisciplinaire.

Parmi ces centres, certains sont qualifiés de centres intégrés. Ce sont des centres dans lesquels sont effectués des diagnostics et des traitements très spécialisés (diagnostic génétique par exemple).

Plan obésité - localisation des 37 centres spécialisés dont 5 centres intégrés  
Prise en charge de l'obésité sévère et organisation des filières de soins

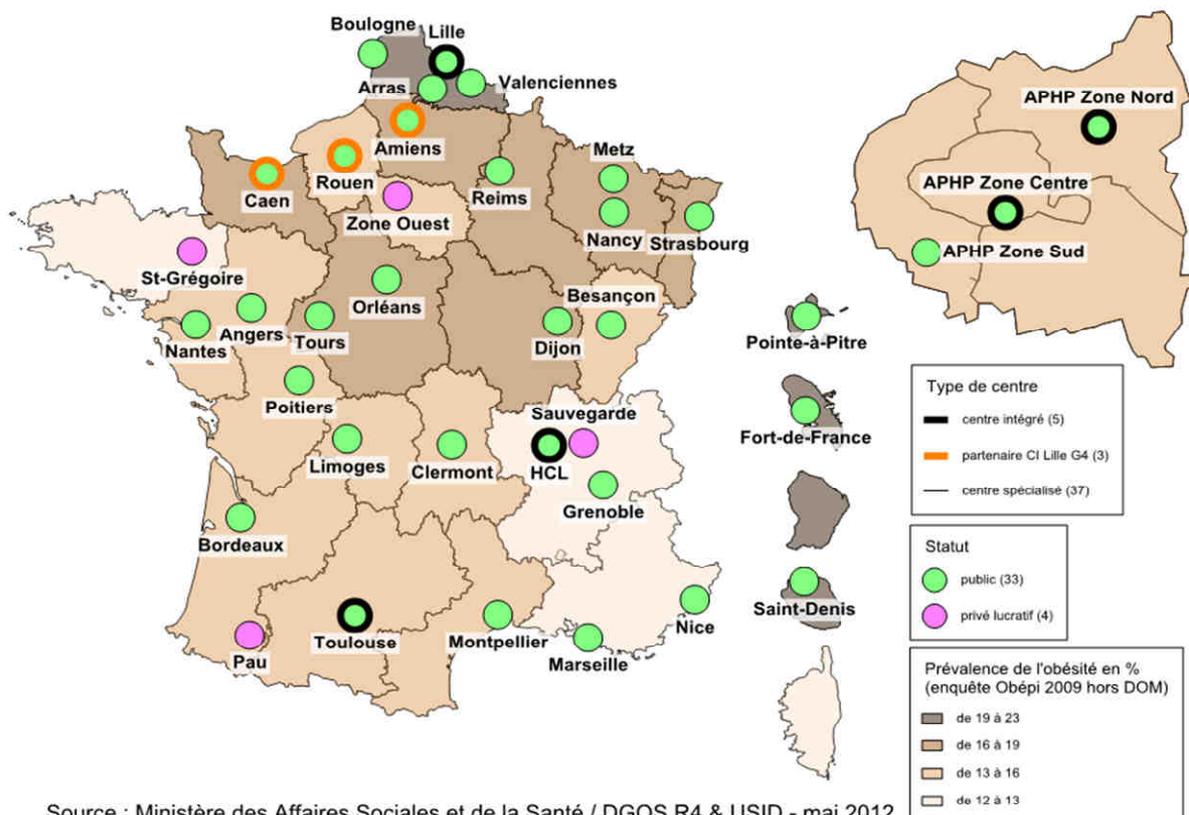


Figure n°19 : Répartition des centres spécialisés en France (site Sante.gouv, 2013)

**Au niveau des Pays de Loire**

Régions	Centres spécialisés	Établissements partenaires
Pays de Loire	CHU de Nantes	Clinique mutualiste Jules Verne Clinique mutualiste de l'Océan de St Nazaire
	CHU d'Angers	Clinique de l'Anjou Centre de Rééducation Fonctionnelle d'Angers

Figure n°20 : Les centres spécialisés dans l'obésité en Pays de Loire (site Sante.gouv, 2013)

## 6.2. Méthodes de prise en charge

### **Le traitement diététique et la promotion de l'activité physique**

#### ***L'analyse des habitudes alimentaires et les conseils nutritionnels***

Il s'agit de la base du traitement de l'obésité. Des conseils nutritionnels pourront être donnés après avoir analysé les habitudes alimentaires de la patiente.

La méthode du carnet alimentaire de 7 jours où le patient note tout ce qu'il mange, à quel moment, dans quelles conditions, les sentiments ressentis est un outil intéressant pour analyser les habitudes alimentaires du patient. Ce carnet permet de détecter les erreurs dans la structure des repas, dans les volumes, et les types d'aliments consommés, ainsi que les troubles du comportement alimentaire.

Le rythme alimentaire (normalement de 3 repas par jour) et l'équilibre alimentaire sont deux paramètres essentiels.

Le Programme National Nutrition Santé a ainsi établi un guide à l'usage de tous, dans lequel des repères de consommation sont résumés dans un tableau (cf. page suivante).

Cependant, si le fait d'équilibrer son alimentation peut conduire à une perte de poids modeste, lorsque l'on envisage une perte de poids plus importante, il faudra réduire le nombre de calories journalières. On pourra réduire les calories certes en équilibrant l'alimentation, mais aussi en réduisant les quantités et en supprimant les repas surnuméraires.

**Tableau XXII** : Repères de consommation correspondant aux objectifs du PNNS (PNNS, 2011)

Fruits et légumes		au moins 5 par jour
Pains, céréales pommes de terre et légumes secs		à chaque repas et selon l'appétit
Lait et produits laitiers (yaourts, fromages)		3 par jour
Viandes et volailles produits de la pêche et œufs		1 à 2 fois par jour
Matières grasses ajoutées		limiter la consommation
Produits sucrés		limiter la consommation
Boissons		de l'eau à volonté
Sel		Limiter la consommation
Activité physique		Au moins l'équivalent d'une demi-heure de marche rapide par jour

### ***Réduire la sédentarité et promouvoir l'activité physique***

La réduction de l'activité physique et la sédentarité sont des causes reconnues de l'obésité. (Basdevant *et al*, 2004) Il faudra donc agir sur ces deux aspects qui sont complémentaires.

Il faudra fournir des conseils simples pour limiter la sédentarité : limiter le temps passé à regarder la télé ou sur l'ordinateur, prendre les escaliers à la place de l'ascenseur, descendre un arrêt plus tôt du tram pour terminer le trajet à pied...

Pour les patients obèses, l'activité physique doit être instaurée de manière très progressive. La marche à bonne allure et les activités aquatiques (natation, aquagym) sont intéressantes à proposer dans le cadre de l'obésité. La première car il s'agit d'une activité simple à mettre en œuvre et la seconde car l'eau permet de s'affranchir des problèmes ostéo-articulaires liés à l'excès de poids.

### ***Impact d'une perte de poids à l'aide d'un régime hygiéno-diététique sur la fertilité***

Le bénéfice d'une perte de poids en matière de fertilité chez les patientes obèses est retrouvé dans plusieurs données de la littérature. (Brewer *et al*, 2010 ; Faure *et al*, 2012 ; Le Goff *et al*, 2008 ; Pasquali *et al*, 2003)

Dans un groupe de patientes obèses infertiles avec anovulation, il a été montré qu'une perte de poids de 5 à 10 % du poids initial améliore la qualité de l'ovulation, les taux de grossesses spontanées et réduit les risques de FCS. (Faure *et al*, 2012 ; Pasquali *et al*, 2003)

En AMP, deux études ont montré l'efficacité, sur les taux de grossesse, d'un régime hypocalorique bien encadré et modéré chez des femmes en surpoids et obèses, avant et pendant la FIV. (Faure *et al*, 2012)

En revanche, un régime trop strict immédiatement suivi de la FIV ne permettait pas l'adhésion des patientes et ne donnait aucun résultat positif. (Brewer *et al*, 2010 ; Faure *et al*, 2012)

La réduction de l'hyperinsulinémie semble être le facteur clé responsable des effets bénéfiques d'une perte de poids. (Pasquali *et al*, 2003)

### **La prise en charge psychologique et comportementale**

Dans certains cas, des troubles du comportement alimentaire peuvent être mis en évidence et il peut être nécessaire d'orienter la patiente obèse vers un psychologue ou psychiatre qui pourra engager une thérapie cognitivo-comportementale. Cette thérapie consistera principalement à identifier les situations qui poussent à manger de manière compulsive (la vue d'un aliment, odeur, ennui, angoisse) et à trouver des stratégies pour éviter cette impulsivité alimentaire (développer une vie sociale, privilégier des moments agréables qui n'incluent pas la nourriture).

## **Les médicaments « anti obésité »**

Il peut arriver que l'on ait recours à un traitement pharmacologique pour traiter l'obésité, cependant, ce traitement sera obligatoirement associé aux règles hygiéno-diététiques.

Nous traiterons dans cette partie uniquement les médicaments anti-obésité, mais il ne faut pas oublier qu'il conviendra également de traiter les comorbidités présentes (HyperTension Artérielle, diabète...) avec des traitements adaptés.

### ***Classe thérapeutique commercialisée***

Les amphétaminiques et la sibutramine (SIBUTRAL®) ont été retiré du marché en raison d'effets indésirables cardio-vasculaires. Le rimonabant (ACOMPLIA®) a été retiré du marché en raison de ses effets neuropsychiques (dépression) parfois mortels.

Les inhibiteurs de lipases gastro-intestinales constituent donc actuellement la seule classe thérapeutique disponible dont le seul représentant est l'orlistat dosé à 120 mg dans la spécialité XENICAL® (liste I) et à 60 mg dans la spécialité ALLI® (disponible sans prescription).



**Figure n°21** : Conditionnement du médicament ALLI®

### ***Le mécanisme d'action***

L'orlistat est un inhibiteur de lipases, c'est-à-dire qu'il a la propriété de bloquer l'action des enzymes permettant la digestion des graisses. Ces graisses non digérées restent alors dans le tube digestif et sont éliminées avec les selles.

### ***L'indication***

Ce médicament est indiqué uniquement en cas d'obésité (IMC  $\geq 30$ ) ou en cas de surpoids avec un IMC  $> 28$  en présence de facteurs de risque ; et doit systématiquement être associé avec des mesures hygiéno-diététiques.

### ***Les effets indésirables***

Ce principe actif peut entraîner un certain nombre d'effets indésirables en raison de son mécanisme d'action. Ainsi, on retrouve très fréquemment (plus de 1 cas sur 10) : des traces de graisses dans les selles, des gaz avec suintement anal, des selles impérieuses, des selles grasses, des selles abondantes, voire une incontinence fécale. (DOROSZ, 2013)

### ***Les interactions médicamenteuses***

L'orlistat expose à des risques d'interactions médicamenteuses : la biodisponibilité des contraceptifs oraux est réduite lors de diarrhées sévères liées à l'orlistat, exposant ainsi les femmes à une grossesse non désirée ; l'absorption de la ciclosporine, des vitamines liposolubles A, D, E, K ou encore des antivitamines K est diminuée par l'orlistat. Une diminution de l'absorption des sels iodés et de la lévothyroxine exposant à des troubles thyroïdiens est suspectée, ainsi qu'une diminution de l'absorption de certains antiépileptiques exposant à des convulsions. (VIDAL, 2010)

### ***Impact de l'orlistat sur la fertilité***

Il a été démontré que l'orlistat favorisait la perte de poids, et améliorait l'état d'insulinorésistance et d'hyperandrogénie chez les femmes obèses avec SOPK. (Brewer *et al*, 2010)

Même s'il paraît logique que l'orlistat améliore la fertilité de manière indirecte (en favorisant une perte de poids qui pourrait restaurer une ovulation), il est impossible de conclure car l'orlistat n'a pas été évalué en termes de fertilité. (Le Goff *et al*, 2008)

## **La chirurgie bariatrique**

Dans les cas extrêmes, la patiente pourra être orientée vers une chirurgie bariatrique.

La chirurgie bariatrique peut être envisagée chez des patients adultes avec un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou bien avec un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (HTA, troubles respiratoires sévères, diabète type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique) (HAS, 2009)

La chirurgie de l'obésité a pour objectif soit d'imposer une restriction alimentaire, soit d'entraîner une malabsorption alimentaire liée à une modification du circuit digestif. (Dargent, 2008)

### ***Les chirurgies restrictives***

- L'anneau gastrique modulable

Il va permettre de modifier le calibre de la poche gastrique et agit ainsi par un mécanisme simple en réduisant le volume des repas.

- La sleeve gastrectomie (ou gastrectomie longitudinale)

C'est également une opération de restriction, qui consiste à enlever une partie de l'estomac, mais elle est beaucoup moins utilisée.

L'inconvénient de ce type de chirurgie est que le patient peut « tricher » sur la qualité de son alimentation : liquide et sucrée au détriment des légumes et protéines. La reprise de poids aura alors lieu.

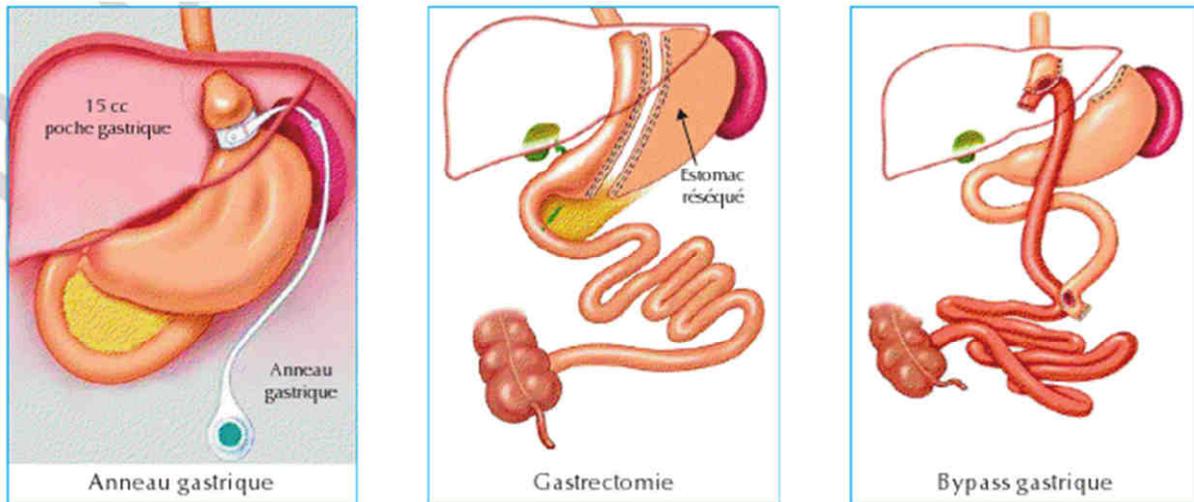
### ***Les chirurgies malabsorptives***

- Le By-pass bilio-pancréatique

Il est rejeté par la majorité des chirurgiens français car s'il est vrai que cette méthode offre les meilleurs résultats, elle entraîne également une malabsorption des protéines et vitamines, ce qui suppose des suppléments à vie.

### ***Le by-pass gastro-jéjunal***

Il est à la fois restrictif et malabsorptif. Cette opération est la plus appréciée dans le monde. (Ritz *et al*, 2009)



**Figure n°22** : Les principales techniques de chirurgie bariatrique (Léveillé *et al*, 2011)

### **Impact de la chirurgie bariatrique sur la fertilité féminine** (Léveillé *et al*, 2011)

L'effet de la perte de poids massive et rapide induite par la chirurgie bariatrique améliore considérablement les troubles du cycle. Cependant ces bénéfices sont contre balancés par l'apparition de carences en vitamines et micronutriments (plus fréquentes au cours des opérations malabsorptives mais dont ne sont pas dénuées les opérations restrictives).

Il a été démontré qu'une perte de poids de 5 à 10 % (liée ou non à la chirurgie bariatrique) peut s'accompagner d'une reprise de l'ovulation et d'une grossesse spontanée. (Léveillé *et al*, 2011)

En 2009 la HAS préconisait d'éviter la grossesse après chirurgie bariatrique jusqu'à ce que le poids soit stabilisé (période de 12 à 18 mois). (HAS, 2009)

### 6.3. La patiente obèse dans le service d'AMP

Cette partie a été établie suite à quelques questions posées au Dr Colombel, endocrinologue au CHU de Nantes, qui s'occupe de consultations dans le service d'AMP.

*Avez-vous remarqué une recrudescence des cas d'obésité ces dernières années dans les consultations en AMP ?*

Elle m'a confirmé que le « problème » de l'obésité était de plus en plus présent lors des consultations en AMP.

*Est-il systématique de conseiller de perdre du poids avant une prise en charge en AMP ?*

Dans un premier temps, la difficulté de concevoir liée au poids est expliquée.

Ainsi une perte de poids (5 à 10 %) est toujours conseillée avant d'entamer un parcours en AMP. La perte de poids ne doit pas forcément être très importante, ainsi une perte de poids de 6 ou 7 kilos pour une femme qui en pèse 130 à l'origine est déjà très encourageant. Et il est montré que cette perte de poids de 5 à 10 %, qui peut paraître minime, peut parfois permettre de restaurer une ovulation quel que soit le poids de départ. (Léveillé *et al*, 2011 ; Le Goff *et al*, 2008)

*Combien de temps attendre qu'il y ait une perte de poids ?*

Il n'y aura pas d'acharnement s'il n'y a pas de perte de poids.

De plus, si des études existent pour montrer qu'il existe bel et bien un lien entre poids et fertilité, l'âge avancé est un facteur de risque d'infertilité bien plus important. Ainsi, après 35 ans, on n'attend pas de perte de poids car à partir de cet âge il semblerait que le facteur péjoratif de l'âge prime sur celui de l'obésité. (Sneed *et al*, 2008)

*Refuse-t-on parfois de prendre en charge ces femmes obèses dans le service d'AMP ?*

Au CHU de Nantes, il n'y a pas de refus de prise en charge pour cause d'obésité (contrairement au tabac par exemple), mais cela est variable selon les centres. En effet, il arrive que certaines patientes disent qu'on a refusé de les traiter ailleurs.

*Vous est-il arrivé de prescrire de l'orlistat pour accompagner une perte de poids ?*

Pour obtenir ces 5 à 10 % de perte de poids, le Dr Colombel ne prescrit pas l'orlistat chez une femme obèse en situation d'infertilité, elle préfère insister sur les règles hygiéno-diététiques, en rappelant des notions de base d'équilibre alimentaire et en encourageant une activité physique telle que la marche.

*Expliquez-vous systématiquement la méthode de l'injection dans le deltoïde pour ces femmes ?*

En cas d'obésité, une injection dans le deltoïde est systématiquement conseillée par le médecin et rappelée par les sages femmes qui ont l'occasion de suivre la patiente.

*Existe-t-il des consultations en pré-conceptionnelle spécialisées dans l'obésité sur Nantes et sa région ?*

À l'heure actuelle, il n'existe pas de consultation en pré-conceptionnelle spécifiques des femmes obèses dans la région.

Cependant, une consultation pré-conceptionnelle (non spécialisée dans l'obésité) effectuée par des sages-femmes a été mise en place à la maternité de Nantes il y a 6 mois. Cette consultation permet d'orienter les patientes selon leurs problèmes. Ainsi, il peut arriver qu'une patiente en situation d'obésité se trouve adressée au Dr Colombel suite à une consultation pré-conceptionnelle.

#### 6.4. La patiente infertile et obèse à l'officine : conseils et orientation

Cette partie peut être déclinée sous 2 axes : l'infertilité et l'obésité. Une femme obèse en situation d'infertilité bénéficiera des mêmes conseils de base sur les traitements de l'infertilité, mais pourra en plus être orientée de manière plus précise par rapport à son obésité.

Nous détaillerons donc le rôle du pharmacien d'officine lorsqu'une patiente présente une ordonnance d'AMP, qu'elle soit obèse ou non.

#### Le pharmacien d'officine face à une patiente présentant une ordonnance d'AMP

**Le pharmacien d'officine, en qualité de professionnel de santé, doit s'assurer que la patiente reçoive toutes les informations nécessaires au bon déroulement du traitement :**

- Il doit s'assurer de la compréhension du traitement et du **protocole utilisé**; en rappelant de manière simple la place de chaque médicament dans le protocole.
- Le pharmacien se doit également de rappeler les **effets indésirables mineurs** évoqués précédemment.
- La patiente devra être rassurée quant au syndrome d'hyperstimulation ovarienne grave qui est rare, mais devra être incitée à consulter si les symptômes apparaissent.
- Le pharmacien expliquera le **mode de conservation** de chaque produit, ainsi que le **mode d'administration** si la patiente se fait elle-même les injections.
- Le **moment de l'administration** sera également rappelé.

Le pharmacien peut rassurer la patiente en expliquant qu'un décalage de 1 ou 2 heures dans les injections de FSH n'entraînera pas de conséquences importantes.

En revanche, l'injection d'hCG dans le but de déclencher l'ovulation nécessite un horaire très précis d'injection. En effet, la ponction ovocytaire sera programmée en fonction de cet horaire d'injection. (Le Moniteur des Pharmacies, 2011)

- Enfin le pharmacien pourra apporter son **soutien moral** à la patiente. Ainsi son écoute bienveillante sera la bienvenue, et il pourra orienter la patiente si nécessaire, notamment en cas de troubles psychologiques.

### Le pharmacien d'officine face à une patiente **obèse** présentant une ordonnance d'AMP

Les conseils de base seront les mêmes que pour n'importe quelle femme présentant une ordonnance d'AMP. En ce qui concerne l'administration des gonadotrophines, l'injection au niveau du deltoïde pourra être rappelée.

Un soutien moral encore plus important pourra être nécessaire, et il faudra éviter de stigmatiser la patiente sur son obésité et les risques engendrés par cette obésité sur une éventuelle grossesse.

L'obésité, spécialement dans le cadre d'une FIV, ne se prend pas en charge à l'officine. Certains produits existent cependant en vente libre pour lutter contre l'excès de poids, par exemple :

- l'orlistat (ALLI®) : Si l'obésité constitue bel et bien une de ses indications, l'orlistat ne devra pas être commencé pendant les traitements de stimulation. En effet, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'orlistat sont très peu nombreuses et le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) recommande d'arrêter l'orlistat en prévision d'une grossesse. (CRAT, 2013)
- des plantes diurétiques (orthosiphon...), ou satiétogènes (fucus...) : elles ne sont pas adaptées au traitement de l'obésité, mais uniquement pour une perte de poids modeste.

Dans tous les cas, les conseils hygiéno-diététiques et l'accompagnement psychologique éventuel restent primordiaux.

Le pharmacien d'officine jouera donc plutôt un rôle d'accompagnateur et orientera la patiente vers les bons interlocuteurs.

Le pharmacien peut également rappeler certains conseils hygiéno-diététiques ; tout en faisant attention à ne pas être redondant par rapport à ce que le médecin a déjà dit, sous peine de faire culpabiliser la patiente.

**Au final le plus important est que la patiente comprenne que le pharmacien est disponible, que ce soit pour lui réexpliquer le traitement, la rassurer, l'orienter ou bien tout simplement pour l'écouter.**

## 6.5. Polémique sur la prise en charge des patientes obèses en AMP

L'âge féminin de plus de 43 ans, est un motif de non remboursement des tentatives de FIV en France. Cela est dû aux probabilités de succès très faibles à partir de cet âge. On peut alors se poser la question en ce qui concerne l'obésité : est-ce un motif de refus de prise en charge en FIV comme l'ont suggéré récemment certains médecins canadiens? (Lacoursière, 2011)

### Arguments en faveur d'une restriction de traitement suivant l'IMC : (Vahratian et al, 2009)

Une majorité d'études montre un succès en AMP moins important chez les femmes avec surpoids ou obésité ; et notamment un nombre de FCS plus élevées.

De plus, il est bien connu que les complications obstétricales qui découlent de la situation d'obésité sont plus nombreuses (mortalité et morbidité augmentés de façon importante sur le plan maternel et fœtal)

On peut également se poser la question du coût qui est augmenté en situation d'obésité.

### Arguments en défaveur d'une restriction de traitement suivant l'IMC : (Vahratian et al, 2009)

Les données concernant la moindre réussite des techniques d'AMP ne sont pas totalement admises dans le monde médical, il semble donc difficile d'en réduire l'accès pour les populations obèses. De plus, une telle restriction pourrait être vécue comme stigmatisante et discriminatoire.

En outre, les femmes fumeuses ne sont pas refusées par tous les centres, alors même que l'on connaît les impacts du tabac sur la fertilité et sur le fœtus.

Enfin, après 36 ans, l'influence de l'IMC semble réduite par rapport à celle de l'âge (Sneed et al, 2008). Refuser de commencer un parcours de FIV tant que la femme est obèse, reviendrait à pénaliser ces femmes d'un âge avancé.

## Conclusion

L'obésité est une maladie chronique en constante progression au niveau national et mondial. Cette maladie est susceptible d'entraîner de nombreuses complications, notamment d'ordres cardio-vasculaires et respiratoires. Plus récemment, plusieurs études ont établi un lien entre l'obésité et l'infertilité. Les troubles hormonaux associés à l'obésité (leptine, insuline, androgènes...), et notamment à l'obésité androïde, peuvent être à l'origine de troubles de l'ovulation, mais une potentielle atteinte de la qualité ovocytaire, embryonnaire et endométriale est également discutée.

Les femmes obèses en désir d'enfant peuvent donc se retrouver confrontées à une situation d'infertilité et peuvent alors se diriger vers la médecine pour essayer d'avoir un enfant.

En plus d'autres potentiels facteurs d'infertilité (âge, tabac,...), ces femmes obèses vont donc se retrouver face à un problème supplémentaire : celui de leur excès de poids.

Notre étude a donc cherché à évaluer l'impact de l'obésité féminine sur les taux de succès en FIV. Pour ce faire, une étude rétrospective a été réalisée au CHU de Nantes.

De cette étude, il ressort que les résultats en termes d'accouchements ne sont pas significativement différents entre les femmes obèses (dont l'IMC est supérieur ou égal à 30) et les femmes témoins (dont l'IMC est strictement inférieur à 30).

En revanche, les doses de gonadotrophines utilisées et la durée de stimulation sont retrouvées supérieures chez les femmes obèses. Le taux de morts néonatales et le taux de très grande prématurité sont également retrouvés augmentés chez ces mêmes femmes. Par ailleurs, le taux de fécondation est diminué dans cette même population.

En comparant nos résultats à d'autres études existantes sur le sujet, on a pu constater qu'il y avait beaucoup de différences d'une étude à l'autre, et qu'il était ainsi difficile de comparer les études entre elles, et à la nôtre, du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées. Seule l'augmentation de doses est une donnée constamment retrouvée.

Afin d'obtenir la fiabilité la plus importante possible, les études à venir devraient s'harmoniser sur les critères de sélection des patientes et sur la définition de l'obésité.

Il serait également intéressant que ces études prennent en compte le tour de taille et la présence d'une obésité à l'adolescence.

En effet, l'obésité androïde est plus particulièrement associée au problème de l'infertilité. Cela peut s'expliquer par le fait que les troubles hormonaux associés à l'obésité sont présents principalement dans ce type d'obésité.

De plus, une notion plus récente suggère que la présence d'une obésité à l'adolescence pourrait jouer un rôle sur la fertilité à l'âge adulte. Ainsi chez les femmes en situation d'obésité à l'adolescence, le taux de nulliparité (le fait qu'une femme n'ait vécu aucune grossesse) retrouvé chez ces mêmes femmes entre 30 et 45 ans est d'un peu plus de 30 % (comparé à 15 % chez les femmes dont l'IMC était entre 18.5 et 24.9 à l'adolescence). (Sarfati *et al*, 2010)

Au final, même si actuellement les données de la littérature ne vont pas toutes dans le même sens, il en ressort quand même majoritairement un effet néfaste de l'obésité sur les taux de succès en FIV, notamment par le biais d'une augmentation du taux de FCS. La recommandation de perte de poids devrait donc être systématique chez ces femmes. En revanche, le refus d'accès à l'AMP est discutable car il peut être vécu comme une discrimination.

Au CHU de Nantes, une perte de poids d'au moins 5 % est préconisée. En revanche, il n'y aura pas d'acharnement à attendre, parfois en vain, une perte de poids. En effet, d'autres facteurs d'infertilité (notamment l'âge avancé de la femme) ont un pronostic plus défavorable que l'obésité.

La perte de poids peut être obtenue grâce à des mesures hygiéno-diététiques ou, dans les cas extrêmes, grâce à une méthode chirurgicale. En revanche, la méthode médicamenteuse n'est que peu voire pas employée. Dans tous les cas, la perte de poids en cas d'obésité relève d'une prise en charge pluridisciplinaire (nutritionnelle, comportementale, psychologique,...).

Si, comme nous l'avons vu, il existe des centres spécialisés dans l'obésité en France qui proposent une telle prise en charge pluridisciplinaire, ces centres ne s'occupent pas spécifiquement de la prise en charge de l'obésité dans le cadre d'une infertilité.

En Suisse, il existe depuis peu une telle structure. En effet, pour répondre à une demande croissante, le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) a récemment ouvert une clinique de l'obésité pour les femmes qui rencontrent des difficultés pour débiter une grossesse (Pesant *et al*, 2010). Ainsi, il a été mis en place une collaboration étroite entre l'Unité de Médecine de la Reproduction et la Consultation d'obésité pour favoriser la perte pondérale chez ces femmes en situation d'infertilité.

À l'avenir, il serait intéressant de voir se développer de tels centres en France pour pouvoir accompagner les femmes obèses dans leur projet de maternité.

## Bibliographie

**Apfeldorfer G.** (2011) Obésité, génétique et oralité, approche clinique, article disponible sur un site visité en mars 2011 à l'adresse suivante : <http://www.gros.org/le-gros/les-rencontres-du-gros/rencontres-2002/obesite-genetique-et-oralite-approche-clinique>

**Ameli** (2012) Site de l'assurance maladie consulté en août 2012 à l'adresse suivante : [www.ameli-sante.fr/sterilite/prise-en-charge-infertilite-assistance-medicale-a-la-procreation.html](http://www.ameli-sante.fr/sterilite/prise-en-charge-infertilite-assistance-medicale-a-la-procreation.html)

**Awartani K. et al** (2009) Infertility treatment outcome in sub groups of obese population, *Reproductive Biology and Endocrinology* , volume 7, 5 p.

**Bajos N. et al** (2006) Enquête sur la sexualité en France, pratique, genre et santé; article disponible en anglais sur un site visité en mars 2013 à l'adresse suivante : <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c2573>

**Barbieri R.-L.** (2001) The initial fertility consultation : Recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption, *Am J Obstet Gynecol*, numéro 5, volume 185, p. 1168 - 1173

**Basdevant A. et Guy-Grand B.** (2004) *Médecine de l'obésité*, éditions Flammarion, chapitre 1, p. 3 - 7

**Basdevant A. et Guy-Grand B.** (2004) *Médecine de l'obésité*, éditions Flammarion, chapitre 3, p. 17 - 25

**Basdevant A. et Guy-Grand B.** (2004) *Médecine de l'obésité*, éditions Flammarion, chapitre 5, p. 33 - 45

**Basdevant A. et Guy-Grand B.** (2004) *Médecine de l'obésité*, éditions Flammarion, chapitre 6, p. 46 - 51

**Basdevant et al** (2011) *Médecine et chirurgie de l'obésité*, éditions Flammarion, chapitre 114, p. 725 - 728

**Bellver J. et al** (2010) Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality, *Fertility and Sterility*, volume 93, p. 447 - 454

**Brewer C.-J. et Balen A.-H.** (2010) The adverse effects of obesity on conception and implantation, *Reproduction.*, volume 140, p. 347 - 364

**Bringer et al** (2006) *L'obésité : un problème d'actualité, une question d'avenir*, Editions Elsevier, p. 106 - 108

**Brinton L. et al** (2013) In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers : a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services, *Fertility and Sterility*, volume 99, p. 1189 - 1196

**Brothers K. et al** (2010) Rescue of obesity induced infertility in female mice due to a pituitary specific knockout of the insulin receptor, *Cell metabolism*, Elsevier, volume 12, p. 295 - 305

**Brzakowski M. et al** (2009) Épidémiologie du couple infertile, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* numéro 38, Hors Série 1, p. F3 - F7

**Caprio M.** (2004) Leptine et reproduction, *Métabolismes, hormones, diabètes & Nutrition*, volume 4 - 5, p. 179 - 188

**Cedrin-Durnerin I. et al** (2011) Nutrition et reproduction : aspects féminins, *Médecine de la reproduction, Gynécologie Endocrinologie*, p. 1 - 7

**Cedrin-Durnerin I. et al** (2010) Obésité et infertilité, *Réalités en gynécologie-obstétrique*, volume 148, 4 p.

**Ciangura C. et Poitou-Bernert C.** (2011) Complications des obésités, *Endocrinologie Nutrition*, p. 10-506-E10

**CRAT** (2013) Centre de Référence des Agents Tératogènes, site consulté en avril 2013 à l'adresse suivante : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)

**Dechanet C. et al** (2009) Infertilité du couple : de l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* numéro 38, Hors Série 1, p. F9 - F18

**Dechanet C. et al** (2010) Eléments de pronostic de la prise en charge du couple infécond, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* numéro 39, p. S9 - S26

**Dechaud H. et al** (2006) Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer, *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*, volume 127, p. 88 - 93

**Després J.-P.** (2007) L'obésité abdominale, une maladie métabolique, Editions John Libbey Eurotext, chapitre 1, p. 5 - 28

**Dorosz** (2013) 1905 p.

**Durrer D. et Schutz Y.** (2008) Obésité : Les outils pour le praticien, Editions Médecine & Hygiène, chapitre 1, p. 17 - 23

**Emery C. et al** (2007) Évaluation du coût associé à l'obésité en France, *La Presse Médicale*, numéro 6, p. 832 - 840

- Fanchin R.** (2011) La stimulation ovarienne, concepts et réalités, Editions Med'Com, chapitre 2, p. 23 - 40
- Fanchin R.** (2011) La stimulation ovarienne, concepts et réalités, Editions Med'Com, chapitre 5, p. 53 - 59
- Faure C. et al** (2012) Fausses couches spontanées et obésité, Médecine de la reproduction, Gynécologie Endocrinologie, p. 1 - 8
- Fedorcsak P. et al** (2004) Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment, Human Reproduction, numéro 11, volume 19, p. 2523 - 2528
- Frey C. et al** (2011) Impact maternofoetal de l'obésité : revue de la littérature et expérience de notre centre, Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie, x : volume xx, p. 1 - 3
- Guidelines** (2010) La prise en charge du couple infertile, texte des recommandations, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, volume 39, p. S113 - S118
- HAS** (2009) Obésité : Prise en charge chirurgicale de l'adulte, 4 p.
- InCA** (2013) Dépistage du cancer du col de l'utérus : qui est concerné ? site consulté en avril 2013 à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/depistage/cancer-du-col-de-luterus/espace-grand-public/qui-est-concerne>
- INSEE** (2012) Fécondité totale, fécondité selon le groupe d'âges de la mère et âge moyen des mères à l'accouchement, site consulté en août 2012 à l'adresse suivante : [www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=bilandemo3](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=bilandemo3)
- INSERM** (2006) Obésité : Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge, chapitre 2, p. 23 - 34
- Jean M. et Butruille C.** (2003) Le guide de la FIV, Editions Albin Michel, 304 p.
- Jean M. et Petit L.** (2013) Le couple face à l'infertilité, Editions Albin Michel, 201 p.
- Lacoursière A.** (2011) Fécondation in vitro : refuser les traitements aux obèses, site visité en janvier 2013 à l'adresse suivante : <http://www.lapresse.ca/vivre/sante/201109/22/01-4450125-fecondation-in-vitro-refuser-les-traitements-aux-obeses.php>
- Lansac J. et Guérif F.** (2005) L'assistance médicale à la procréation en pratique, Editions Masson, chapitre 2, p. 13 - 35
- Lansac J. et Guérif F.** (2005) L'assistance médicale à la procréation en pratique, Editions Masson, chapitre 5, p. 111 - 136
- Lansac J. et Guérif F.** (2005) L'assistance médicale à la procréation en pratique, Editions Masson, chapitre 8, p. 191 - 239

**Lansac J. et Guérif F.** (2005) L'assistance médicale à la procréation en pratique, Editions Masson, chapitre 2, p. 13 - 35

**Lansac J. et Guérif F.** (2005) L'assistance médicale à la procréation en pratique, Editions Masson, chapitre 9, p. 240 - 273

**Legifrance** (2011) Loi n°2011 - 814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, site consulté en octobre 2012 à l'adresse suivante : [www.legifrance.gouv](http://www.legifrance.gouv)

**Le Goff S. et al** (2008) Obésité et reproduction : revue de la littérature, Gynécologie Obstétrique & Fertilité, volume 36, p. 543 - 550

**Le Gouez A. et al** (2011) Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, numéro 30, p. 353 - 362

**Le journal de la communauté universitaire** (2011) Les personnes obèses sont victimes de discrimination, même de la part des professionnels de santé, numéro 31, volume 46

**Le Moniteur des Pharmacies** (2007) Cahier formation : l'Assistance Médicale à la Procréation, numéro 2680, 16 p.

**Le Moniteur des Pharmacies** (2011) Cahier de Formation sur l'Assistance Médicale à la Procréation, numéro 2908, 19 p.

**Lenoble C. et al** (2008) Influence du poids sur les taux de succès en Fécondation In Vitro, Gynécologie Obstétrique & Fertilité, volume 36, p. 940 - 944

**Léveillé P. et al** (2011) Impact de la chirurgie bariatrique sur la fertilité, Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie, x : volume xx, p. 1 - 8

**Lintsen A. et al** (2005) Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF, Human Reproduction, numéro 7, volume 20, p. 1867 - 1875

**Lucas H. et al** (2012) Fécondation in vitro et ICSI, site visité en mars 2013 à l'adresse suivante : [www.gfmer.ch/Livres/FIV\\_atlas/FIV\\_ICSI.htm](http://www.gfmer.ch/Livres/FIV_atlas/FIV_ICSI.htm).

**Maheshwari A. et al** (2007) Effects of overweight and obesity on assisted reproductive technology - a systematic review, Human Reproduction Update, numéro 5, volume 13, p. 433 - 444

**McDonald et al** (2010) Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants : systematic review and meta-analyses

**Moragianni V. et al** (2012) The effects of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles, Fertility and Sterility, numéro 1, volume 98, p. 102 - 108

**Nicollet B.** (2012) Prévention des hyperstimulations ovariennes, Réalités en Gynécologie Obstétrique volume 159, 3 p.

- OBEPI** (2012) Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité, 59 p.
- Oger P. et al** (2010) Informations à donner au couple infécond, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, volume 39, p. S100 - S112
- Olivennes F. et al** (2006) Assistance médicale à la procréation : abrégés, 3ème édition, Editions Masson, chapitre 7, p. 118 - 133
- OMS** (2013) 10 faits sur l'obésité, site visité en décembre 2012 à l'adresse suivante : <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/fr/index.html>
- Pasquali R. et al** (2003) Obesity and reproductive disorders in women, Human Reproduction Update, numéro 4, volume 9, p. 359 - 372
- Pesant M.-H. et al** (2010) Obésité et fertilité ne font pas bon ménage, Revue médicale suisse, volume 6, p. 662 - 665
- PNNS** (2011) La santé vient en mangeant : Le guide alimentaire pour tous, 127 p.
- Ritz P. et Dargent J.** (2009) Abord clinique du patient obèse, Editions Springer, p. 99 - 108
- Sanner K. et al** (2009) Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment : long term follow up of a historical cohort in Sweden, Fertil Steril, volume 91, p. 1152 - 1158
- Sarfati J. et al** (2010) Obésité et fertilité de la femme, Annales d'Endocrinologie, volume 71, p. S19 - S23
- Sermondade N. et al** (2011) Nutrition et reproduction : la part du mâle, Médecine de la reproduction Gynécologie Endocrinologie, volume XX (X), p. 1 - 6
- Servin F.** (2009) Particularités pharmacologiques liées à l'obésité, Mise Au Point en Anesthésie Réanimation chirurgicale, site visité en avril 2013 à l'adresse suivante : <http://www.mapar.org>.
- Shah D. et al** (2011) Effects of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization, Obstetrics & Gynecology, numéro 1, volume 118, p. 63 - 70
- Site francophone de l'obésité**, site consulté en avril 2013 à l'adresse suivante : <http://www.obesite.com/comprendre/definition/quand.htm>.
- Site Sante.gouv**, site consulté en avril 2013 à l'adresse suivante : <http://www.sante.gouv.fr/centres-specialises-et-centres-integres-pour-la-prise-en-charge-pluridisciplinaire-des-patients-atteints-d-obesite-severe-ou-multi-compliqueeorganisation-des-filieres-de-prise-en-charge-dans-les-regions.html>
- Sneed M. et al** (2008) Body Mass Index : Impact of IVF success appears age-related, Human Reproduction, numéro 8, volume 23, p. 1835 - 1839

**SOFRES** (2009) Enquête sur la sexualité des français, site consulté en janvier 2013 à l'adresse suivante : [www.tns-sofres.com/\\_assets/files/2009.04.22-sexualité.pdf](http://www.tns-sofres.com/_assets/files/2009.04.22-sexualité.pdf).

**Tennant et al** (2011) Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death : a cohort study from the North of England, *Human Reproduction*, numéro 6, volume 26, p. 1501 - 1511

**Torre A. et Fernandez H.** (2007) Le syndrome des ovaires polykystiques, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, volume 36, p. 423 - 446

**Vahratian A. et Smith Y.** (2009) Should access to fertility-related services be conditional on body mass index, *Human Reproduction*, numéro 7, volume 24, p. 1532 - 1537

**Vidal** (2010) 2474 p.

**Weckel V.** (2012) Botero versus Modigliani : Les représentations de la sexualité de la femme obèse chez les soignants, 59 p.

**Zizzari P., Epelbaum J. et Tolle V.** (2008) Ghréline et reproduction, *Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie*, numéro 2, volume 10, p. 85 - 93

**Nombre total de références : 83**

Nom - Prénoms : Pichard - Christelle, Sylvie, Claire

Titre de la thèse : Impact de l'obésité féminine sur les taux de succès en Fécondation In Vitro : résultats d'une étude rétrospective réalisée au CHU de Nantes

---

Résumé de la thèse :

L'obésité est la première maladie non infectieuse au monde. En Europe, un adulte sur trois est en surpoids ou obèse. L'obésité augmente notamment le risque de maladie cardio-vasculaire, de diabète et elle diminue les chances de grossesse. Aujourd'hui, de nombreuses femmes obèses confrontées à l'infertilité demandent l'aide de la médecine pour réaliser leur projet d'enfant.

Parmi les différentes réponses médicales disponibles, la fécondation in vitro (FIV) est souvent proposée à ces couples infertiles. Grâce à une étude rétrospective menée au centre d'assistance médicale à la procréation du CHU de Nantes, nous avons mesuré l'impact de l'obésité féminine sur les taux de succès de la FIV en confrontant ces résultats aux données de la littérature internationale.

Enfin, les différentes stratégies de prise en charge de l'obésité féminine ont été analysées.

---

MOTS CLÉS

OBÉSITÉ – INDICE DE MASSE CORPORELLE – INFERTILITÉ – FÉCONDATION IN VITRO

---

JURY

PRÉSIDENT :

Mme Sylvie PLESSARD, PU-PH en Chimie Thérapeutique  
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS :

M. Miguel JEAN, MCU-PH en Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction  
CHU de Nantes  
Mme Pascale ROUSSAU, Docteur en Pharmacie

---