

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-30

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de gynécologie médicale

par

Estelle PROST

Née le 26/11/1991 à Lorient

Présentée et soutenue publiquement le 2 avril 2019

**Impact de l'obésité féminine sur le taux de naissances vivantes après
transfert d'embryons congelés**

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Tiphaine LEFEBVRE

Membres du jury : Monsieur le Professeur Thomas FREOUR
Monsieur le Professeur Damien MASSON

REMERCIEMENTS

Au président du jury, Monsieur le Professeur Paul Barriere. Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour votre investissement sincère dans la spécialité qu'est la gynécologie médicale. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et ma reconnaissance.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Tiphaine Lefebvre. Je te remercie pour ton aide dans la réalisation de ce travail. Ta disponibilité, ton efficacité, ta motivation et ta gentillesse m'ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions. Merci pour ton implication dans l'internat de gynécologie médicale. Crois en l'expression de mon profond respect.

Au Professeur Thomas Fréour, merci de m'avoir proposé de travailler sur ce sujet et de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour tes remarques pertinentes et la clarté de tes explications. Crois en l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Au Professeur Damien Masson. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A toute l'équipe du service de médecine de la reproduction du CHU de Nantes

Merci au Docteur Florence Leperlier, pour l'accueil dans le service, ton encadrement rigoureux et la formation acquise durant mon stage.

Merci aux Dr Colombel, Dr Mirallie, Dr Lobert, Dr Reignier, Dr Splingart.

A toute l'équipe du service de gynécologie-obstétrique du CHU de Nantes

Au Professeur Norbert Winer, pour votre investissement dans la formation des stages de gynécologie obstétrique.

Au Dr Le Vaillant, Dr Caroit, Dr Esbelin, Dr Riteau, Dr Vaucel, Dr Ploteau pour l'encadrement durant mes stages. Je remercie aussi tous les assistants et chefs de clinique qui nous aident au quotidien durant l'internat.

A l'équipe du service de gynécologie-obstétrique du CH le Mans, pour m'avoir accueilli et formé lors de mon premier stage d'interne.

A l'ensemble de l'équipe de Procréalis à la Roche sur Yon

Merci au Dr Delay, Dr Gorisse, Dr Dercourt, Dr Grizeau, Dr Chaze, mais aussi aux biologistes, infirmières et secrétaires. Cette sympathique équipe m'a permis de découvrir la PMA dans la bonne humeur et la sérénité.

A toute l'équipe du CH de Challans

Merci à Teddy Linet, pour ta pédagogie et tous les conseils que j'ai appris à tes côtés en consultation. Ce stage a été très enrichissant pour ma formation.

Merci au Dr Nicolas et au Dr Lajeunesse.

A toute l'équipe du service de gynécologie-obstétrique du CH Cholet

Dr Lemine, Dr Chantraine, Dr Pierre, Dr Pasco, Dr Jegou, Dr Awazu, Dr Menthonnex, Dr Coutin et aux assistantes Camille, Juliette et Marion. Merci pour votre accueil dans le service, c'est un plaisir de travailler avec vous.

A Yasmine, Cécile et Esma pour notre premier stage mémorable au Mans et cette amitié qui dure depuis.

A tous les internes de gynécologie avec qui j'ai partagé mes stages, je pense particulièrement à Racky, Armelle, Emilie, Karen, Emelyne et Romane.

A Audrey, pour notre amitié depuis le début de la fac. Merci pour ton aide lors des choix de l'internat, je ne regrette pas d'être venue avec toi à Nantes. Heureusement qu'on est ensemble pour aller aux cours de DES, de DESC et aux congrès, ça serait moins drôle autrement.

Aux plus belles rencontres de l'internat : **Julie, Paul, Sara, Camille et Claire**. On n'aura pas mis longtemps à comprendre que le courant passait bien. A toutes ces soirées à « ribouldinguer », les weekends, et les vacances passés ensemble et à venir bien sûr.

A Marie, présente en toutes circonstances durant ces longues années de fac à Brest.

A mes copines Brestoises et notamment à **Momo, Aou, Marion, Laura, Jess, Valou, Amé et Marina**.

A mes amis de très longue date : **Maïna, Pauline, Fanny, Dédé, Magou, Oriane et Julie**.

A mes beaux-parents, Martine et Dominique et à **Clément**, merci pour votre gentillesse et votre accueil chaleureux dans votre famille.

A ma famille,

A mes parents, sans qui je n'aurais pas pu faire ces études, à mes petites sœurs Lisa et Axelle, merci à vous quatre pour m'avoir soutenue durant ces longues années, de m'avoir supportée, merci pour l'amour que vous me portez depuis toujours.

A mes tantes et oncles : Joëlle, André, Sabine. A mon grand-père Henri et mes grands-parents Emile et Adrienne qui sont si fiers de moi.

A François, pour ton amour, ton soutien sans faille et ta bonne humeur au quotidien. Parce que peu importe les circonstances, le plus important c'est d'être ensemble. On clôture cette étape en même temps, merci pour ta relecture attentive. Dans quelques semaines ça sera à ton tour.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
FIGURES	7
TABLEAUX.....	8
INTRODUCTION.....	9
I. Généralités	9
A. La fécondation in vitro +/- Injection intra cytoplasmique de spermatozoïde	9
B. Les transferts d'embryons congelés.....	12
C. Cryoconservation embryonnaire	13
II. Obésité	15
A. Epidémiologie de l'obésité	15
B. Classification OMS.....	16
C. Obésité et fertilité spontanée	17
D. Obésité et AMP	18
III. Objectifs de l'étude	23
MATERIELS ET METHODES	24
I. Caractéristiques de la population	24
II. Déroulement de l'étude	25
A. Protocole de vitrification embryonnaire	25
B. Protocole de dévitrification embryonnaire	25
C. Déroulement du cycle de transfert d'embryons congelés	26
D. Variables étudiées dans la population	27
E. Variables étudiées concernant le cycle	27
III. Critères de jugements	29
IV. Analyses statistiques	29

A.	La comparaison du groupe cas au groupe contrôle	29
B.	Analyse univariée	29
C.	Modélisation multivariée.....	30
RESULTATS.....		31
I.	Caractéristiques de la population	31
II.	Comparaison des groupe de patientes IMC \geq 30 kg/m ² et IMC normal.....	33
III.	Analyse univariée	36
IV.	Modélisation multivariée.....	36
A.	Etape 1 : Etude de la multicollinéarité	36
B.	Etape 2 : Vérification de la linéarité dans la réponse des variables quantitatives	36
C.	Etape 3 : Validation du modèle par rapport à un modèle avec BMI uniquement	37
D.	Etape 4 : Vérification de l'adéquation aux données – Test de Hosmer et Lemeshow	37
E.	Etape 5 : Calcul de l'AUC.....	37
DISCUSSION.....		39
I.	Résultats principaux	39
II.	Validité externe de l'étude	39
III.	Autres résultats	40
IV.	Forces et faiblesses de l'étude	42
V.	Explications physiopathologiques	43
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....		46
ABSTRACT.....		47
BIBLIOGRAPHIE.....		49

LISTE DES ABREVIATIONS

AMH : hormone anti müllérienne

AMP : aide médicale à la procréation

CHU : centre hospitalier universitaire

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CRP : protéine C réactive

ESHRE : european society of human reproduction and embryology

FCS : fausse couche spontanée

FIV : fécondation in vitro

FSH : follicle stimulating hormone

GEU : grossesse extra utérine

GnRH : gonadotrophin releasing hormone

HCG : hormone chorionique gonadotrope

IC : intervalle de confiance

ICSI : intra cytoplasmic sperm injection

IMC : index de masse corporelle

IMG : interruption médicale de grossesse

IVG : interruption volontaire de grossesse

LH : luteinizing hormone

MFIU : mort fœtale in utéro

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

SHBG : sex hormone binding globulin

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

TEC : transfert d'embryons congelés

TEF : transfert d'embryons frais

FIGURES

Figure 1. Répartition de la population masculine et féminine par niveau d'IMC depuis 1997 (Figure issue de l'étude Obépi 2012)

Figure 2. Répartition de la population féminine par niveau d'IMC et par tranche d'âge depuis 1997 (Figure issue de l'étude Obépi 2012)

Figure 3. Classification OMS en fonction de l'index de masse corporelle

Figure 4. Chute du taux de naissances vivantes et du taux de grossesses avec l'augmentation de l'IMC (figure issue de l'étude de Kawwass et al., 2016)

Figure 5. Méta analyse sur le taux de naissances vivantes entre patientes ayant un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ versus IMC normal (d'après Supramaniam et al., 2018)

Figure 6. Méta analyse sur le taux de grossesses cliniques entre patientes ayant un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ versus IMC normal (d'après Supramaniam et al., 2018)

Figure 7. Méta analyse sur le taux de fausses couches entre patientes ayant un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ versus IMC normal (d'après Supramaniam et al., 2018)

Figure 8. Classification de Gardner et Schoolcraft

Figure 9. Vérification de la linéarité dans la réponse des variables quantitatives

Figure 10. Calcul de l'aire sous la courbe ROC

TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques initiales de la population

Tableau II: Comparaison du groupe cas au groupe contrôle

Tableau III : Caractéristiques des cycles de transfert d'embryons congelés

Tableau IV : Issues des cycles de transferts d'embryons congelés

Tableau V : Etude de la multicollinéarité

Tableau VI : Recodage des variables en catégories

INTRODUCTION

I. Généralités

A. La fécondation in vitro et l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde

La fécondation in vitro (FIV) plus ou moins associée à l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) est une technique d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) qui permet la rencontre *in vitro* des gamètes mâle (spermatozoïde) et femelle (ovocyte). L'AMP en France est régit par la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et a été révisée le 7 juillet 2011 par la loi de bioéthique n°2011-814. Le recours à l'AMP est autorisé dans deux situations :

- les couples dont un membre est victime d'infertilité médicalement constatée.
- les couples avec risque de transmission d'une maladie d'une particulière gravité, à l'enfant ou à un membre du couple.

La technique de FIV avec ou sans ICSI peut être proposée en cas d'infertilité tubaire, d'endométriose, d'infertilité masculine sévère ou en cas d'échec d'une prise en charge par insémination intra utérine ou d'induction simple de l'ovulation.

La FIV avec ou sans ICSI débute par une hyperstimulation ovarienne contrôlée. Cette stimulation consiste à faire des injections sous cutanées quotidiennes de gonadotrophines recombinante ou urinaire (follicule stimulating hormone (FSH) +/- luteinizing hormone (LH)) à forte dose (adaptée à l'âge, au poids et à la réserve ovarienne de la patiente) permettant une réponse multi folliculaire.

Au niveau physiologique: en fin de phase folliculaire, le pic de LH responsable du déclenchement de l'ovulation se produit lorsque la concentration sérique d'œstradiol atteint un certain seuil (variable selon les femmes et les cycles).

Au cours d'une stimulation ovarienne multi folliculaire pour FIV: les injections de gonadotrophines quotidiennes entraînent une concentration en estradiol plasmatique qui dépasse largement le seuil et risque d'aboutir à une ovulation prématurée. Il est donc nécessaire de bloquer l'axe hypothalamo hypophysaire grâce à l'utilisation d'analogues de la GnRH

(gonadotrophin releasing hormone). Deux grands types de protocoles sont utilisés : le protocole agoniste et le protocole antagoniste.

Protocole avec agoniste de la GnRH

Le protocole agoniste consiste en l'injection quotidienne d'un agoniste de la GnRH soit en début de phase folliculaire (2^{ème} jour du cycle), soit en fin de phase lutéale (à partir du 20-22^{ème} jour du cycle). Ces molécules se fixent sur les récepteurs de la GnRH, entraînant dans un premier temps, un effet « flare-up » pendant 48h avec relargage massif des réserves de FSH et LH par stimulation initiale de l'hypophyse. Dans un deuxième temps, se produit une désensibilisation hypophysaire avec une inhibition de LH et FSH qui persiste tant que dure l'administration continue de ces analogues. L'axe hypothalamo-hypophysaire étant bloqué, on débute les injections de gonadotrophines exogènes afin d'induire une stimulation multi folliculaire.

Protocole avec antagoniste de la GnRH

Le protocole antagoniste débute dès J20 du cycle précédent, par prise quotidienne d'estrogènes afin de programmer la tentative et d'homogénéiser la cohorte folliculaire. La stimulation ovarienne par gonadotrophines débute classiquement vers le 2^e jour du cycle. Les antagonistes permettent un blocage compétitif immédiat des récepteurs de la GnRH entraînant rapidement une suppression de la sécrétion hypophysaire de LH et FSH. Ils peuvent être débutés de façon fixe au 6^e jour ou de façon modulée selon le risque de pic de LH ; risque déterminé par un contrôle échographique et biologique.

Une surveillance échographique (mesure de la taille des follicules en mm) et biologique (estradiol, LH, progestérone) rapprochée est nécessaire durant cette période afin d'adapter les doses de gonadotrophines exogènes et d'éviter les risques de réponse insuffisante ou d'hyperstimulation ovarienne.

Une fois les critères de déclenchement obtenus : trois follicules mesurant au moins 16-18 mm de diamètre avec une concentration sérique d'estradiol compatible, on déclenche l'ovulation par l'administration d'hCG (hormone chorionique gonadotrope), molécule qui se fixe sur les récepteurs à LH. Une seconde technique de déclenchement consiste en l'injection d'agoniste de la GnRH, entraînant un pic de LH et FSH endogène, par son effet « flare-up ». Cette stratégie n'est utilisable qu'en cas de protocole antagoniste et a pour objectif de diminuer le risque d'hyperstimulation ovarienne.

La ponction ovocytaire est réalisée 36h après l'heure du déclenchement, ce qui permet d'obtenir une maturité ovocytaire satisfaisante. Elle s'effectue au bloc opératoire, sous anesthésie locale ou générale, par voie vaginale sous contrôle échographique. Le liquide folliculaire contenant les ovocytes est recueilli par aspiration et collecté dans des tubes à essais avant d'être confié au laboratoire. Les complexes cumulo-ovocytaires sont repérés à la loupe binoculaire puis disposés dans un milieu de culture au sein d'un incubateur à 37°C.

Le jour de la ponction ovocytaire, le recueil des spermatozoïdes est effectué par masturbation ou en utilisant des paillettes de spermatozoïdes cryoconservés du conjoint. On reproduit *in vitro* les étapes de capacitation des spermatozoïdes qui les rendent féconds. Cela consiste en une centrifugation du recueil sur un gradient de densité permettant une première sélection des spermatozoïdes en fonction de leur morphologie. Puis lorsqu'il s'agit d'une FIV classique, une épreuve de migration ascendante permet le recueil des spermatozoïdes les plus mobiles et féconds.

La FIV dite « classique » consiste à mettre en contact, *in vitro*, chaque ovocyte recueilli avec 50 000 à 100 000 spermatozoïdes préparés du conjoint. La FIV dite « ICSI » (intracytoplasmic sperm injection) nécessite des manipulations supplémentaires. Tout d'abord, la décoronisation des ovocytes permet de sélectionner les ovocytes matures, c'est-à-dire ceux en métaphase II ayant émis leur premier globule polaire. Chaque ovocyte mature est micro injecté par un spermatozoïde sélectionné.

La confirmation d'une fécondation est observée après 16 à 18h de culture par l'apparition des deux pronucléi et de l'émission du deuxième globule polaire. L'ovocyte fécondé devient zygote après fusion et disparition des pronucléi. Puis débutent les étapes de division cellulaire. Le phénomène de compaction au 4^e jour définit le stade morula pour arriver finalement au 5^e jour au stade blastocyste. L'évaluation du blastocyste se fait sur la qualité du développement du blastocèle, du trophoctoderme et du bouton embryonnaire.

Le transfert embryonnaire s'effectue soit au stade précoce (J2-J3), soit au stade blastocyste (J5-J6). Cela dépend de la politique de transfert du centre d'AMP ainsi que des éventuelles tentatives antérieures. Il consiste à replacer un ou deux embryons à environ 1,5 cm du fond de la cavité utérine à l'aide d'un cathéter souple, sous contrôle échographique. Ce geste rapide et indolore est effectué au cours d'un examen gynécologique au spéculum, où le(s) embryon(s) sont replacés in utéro en passant par l'orifice cervical.

Les embryons surnuméraires obtenus pourront être cryoconservés sous réserve de critères de qualité satisfaisants. Ils peuvent être utilisés en cas d'échec ou pour une deuxième demande en évitant de réitérer l'ensemble du protocole.

Dans certaines situations, il est nécessaire de différer le transfert embryonnaire en cryoconservant l'ensemble des embryons obtenus : c'est la technique du « freeze all ». Les indications sont :

- Risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Echecs répétés d'implantation après transfert d'embryons frais.
- Progestéronémie élevée le jour du déclenchement.
- Découverte au cours de la stimulation d'une pathologie pouvant compromettre l'implantation (polype, fibrome intra cavitaire).
- Préservation de fertilité avant traitement gonadotoxique.

Un soutien artificiel de la phase lutéale par administration de progestérone micronisée ou bien par dydrogestérone est préconisé jusqu'au test de grossesse (hCG plasmatique) à réaliser 11 jours après le transfert. La phase lutéale conditionne la fenêtre d'implantation, c'est-à-dire l'interaction entre l'endomètre et l'embryon qui est possible via la sécrétion de progestérone par le corps jaune. Au cours d'une stimulation multi folliculaire par FIV+/-ICSI, l'hyper-estradiolémie et le blocage par agoniste ou antagoniste inhibent la sécrétion de LH endogène et altèrent la réceptivité endométriale.

B. Les transferts d'embryons congelés

Il existe trois types de protocoles de transferts embryonnaires : le cycle naturel, le cycle substitué, le cycle stimulé.

Le cycle naturel consiste à transférer un embryon décongelé au bon moment d'un cycle ovarien spontané. Il est indiqué chez des patientes normo ovulantes. Un monitoring de l'ovulation est réalisé par dosages hormonaux et échographie afin d'objectiver l'ovulation pour réimplanter l'embryon au moment adéquat. Simple et économique, il ne nécessite pas de

supplémentation hormonale durant plusieurs semaines. En revanche, il nécessite une plus grande flexibilité dans la programmation du jour du transfert et augmente la probabilité d'annulation en raison d'une ovulation précoce.

Le cycle substitué consiste à reproduire un cycle naturel chez la patiente. Une substitution par estrogènes est débutée dès le 1^{er} jour du cycle pendant 14 jours. Une échographie est ensuite réalisée pour mesurer l'épaisseur de l'endomètre. Lorsque la mesure de l'endomètre est ≥ 6 mm, un traitement par progestérone micronisée est instauré et le transfert embryonnaire est programmé. L'avantage de ce type de protocole est la plus grande flexibilité de programmation. L'inconvénient est une prise quotidienne de médicaments par la patiente en général jusqu'à l'échographie du premier trimestre.

Le cycle stimulé consiste en une induction simple de l'ovulation par administration de FSH recombinante à faible dose. Après avoir déclenché l'ovulation, la date du transfert embryonnaire est déterminée en fonction de l'âge de l'embryon au moment de sa congélation.

C. Cryoconservation embryonnaire

En AMP, la conservation par congélation des embryons est réalisée en routine depuis plusieurs années. Autorisée en France depuis 2010, la technique de vitrification embryonnaire permet d'améliorer les taux de survie embryonnaire par rapport à la congélation lente.

Aux Etats Unis, entre 2006 et 2012, on note une augmentation de 82.5% des cycles de transfert d'embryons congelés (TEC) contre 3.1 % pour les transferts d'embryons frais (TEF) (1). Selon une estimation de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), en Europe en 2013, la proportion des TEC est en augmentation et représente 38.3% (2).

L'augmentation du recours au TEC est d'abord expliquée par l'amélioration des performances de congélation embryonnaire avec la supériorité de la vitrification embryonnaire sur la congélation lente. De plus, une politique actuelle de transfert d'embryon unique, permettant de réduire le risque de grossesse multiple, explique aussi l'augmentation des TEC. Enfin, le développement du diagnostic pré implantatoire et du screening génétique y participe aussi.

Depuis plusieurs années, des études randomisées ont comparés les issues des TEF à celles des TEC dans le cadre du « freeze all ». Les résultats sont contradictoires. En 2017, une étude de la Cochrane portant sur 4 méta-analyses n'a pas montré de différence sur les taux de naissance vivante cumulés entre TEF et TEC (3). Au contraire, une méta analyse de Zhang et al, en 2018, portant sur 7 études randomisées prospectives montre des taux de naissances vivantes et de grossesses cliniques significativement supérieurs dans les TEC par rapport aux TEF. Par ailleurs, le taux de fausses couches et le risque de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne modéré à sévère était significativement diminué dans les TEC par rapport au TEF (4). Cependant devant l'hétérogénéité des études, les résultats sont à interpréter avec précaution.

Le mécanisme physiopathologique expliquant cette différence de résultats entre TEF et TEC concernerait la réceptivité utérine à l'implantation embryonnaire. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée induite en cas de FIV+/-ICSI entrainerait des altérations endométriales. De manière physiologique, l'élévation de l'œstradiol entraîne dans un premier temps une amélioration de la réceptivité endométriale par l'augmentation de l'épaisseur et de la vascularisation de l'endomètre. Cependant, au-delà d'un certain seuil l'hyper oestradiolémie conduit à l'expression des récepteurs de la progestérone (et à une sécrétion de progestérone) responsable d'une lutéinisation prématurée de l'endomètre et donc d'une avance de maturation. L'hyper oestradiolémie est ensuite responsable d'une insuffisance lutéale après le pic ovulatoire (par rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH), conduisant alors à un retard de maturation endométriale et une désynchronisation de l'endomètre avec le développement embryonnaire. Il semblerait donc utile de réaliser des TEC afin de se mettre à distance de cet environnement hyperestrogénique et d'optimiser la réceptivité endométriale.

II. Obésité

A. Epidémiologie de l'obésité

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC correspondant au poids en kilogrammes sur la taille en mètres au carré) supérieur ou égal à 30 kg/m², concerne en 2016 plus de six cent cinquante millions de personnes dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), soit 13% de la population mondiale avec une prédominance féminine (15% contre 11% des hommes). La prévalence de l'obésité a presque triplé entre 1975 et 2016 (5).

En France, la dernière enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité (Obépi) de 2012 conclue à une prévalence de l'obésité de 15% (6). L'obésité prédomine chez les femmes dont un grand nombre en âge de procréer.

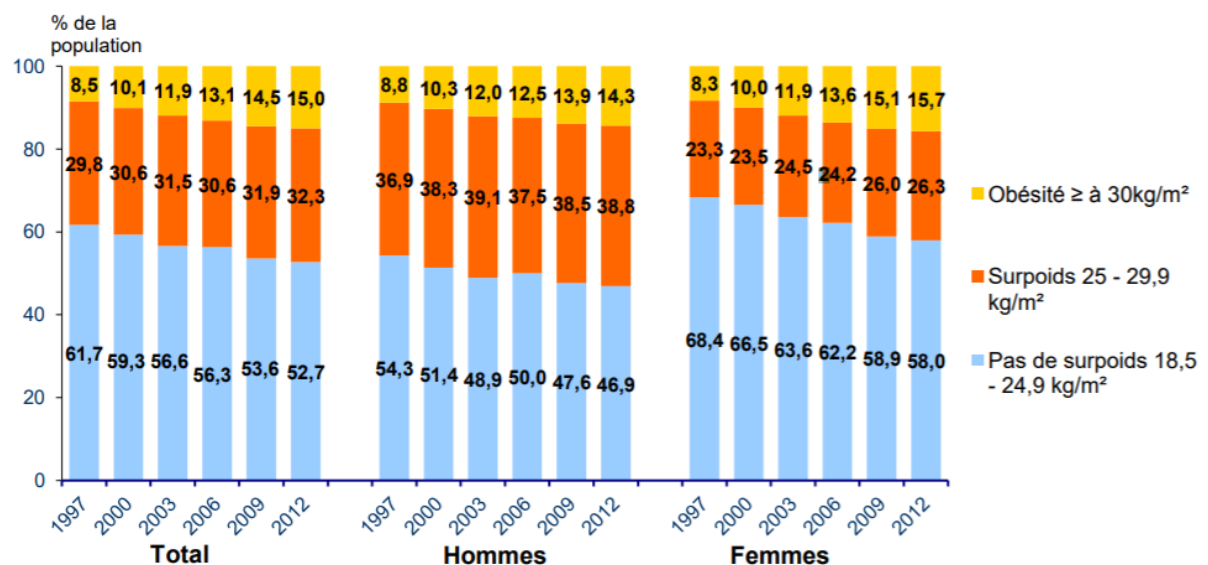


Figure 1. Répartition de la population masculine et féminine par niveau d'IMC depuis 1997

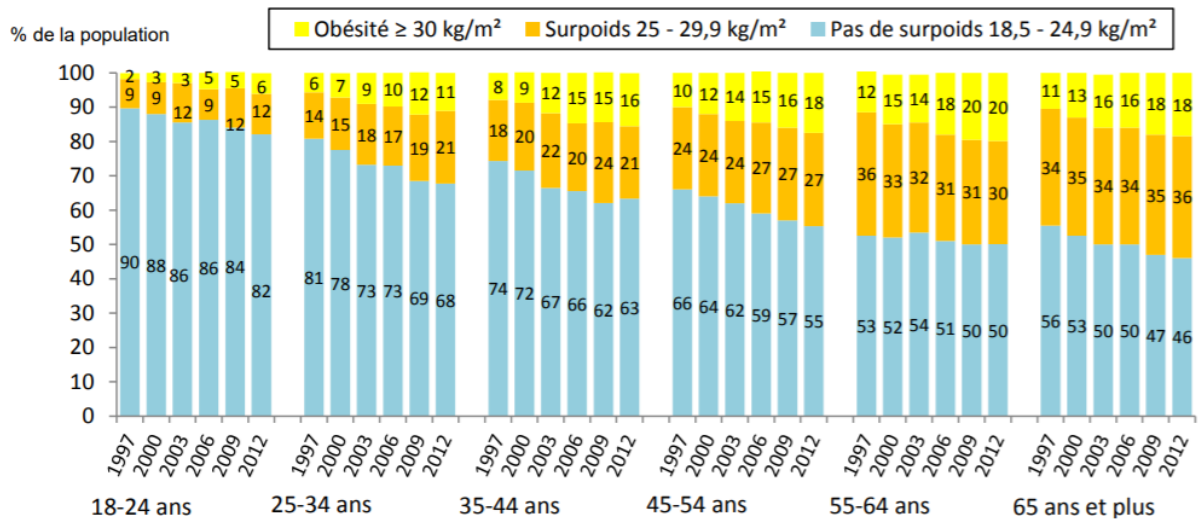


Figure 2. Répartition de la population féminine par niveau d'IMC et par tranche d'âge depuis 1997

B. Classification OMS

Selon l'OMS, le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. Afin d'appréhender son importance, une classification a été établie en fonction de l'IMC. Il est dit normal lorsqu'il est situé entre 18.5 et 24.9 kg/ m². On parle d'obésité lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 30kg/m². On définit trois sous-groupes : l'obésité de classe I pour les IMC entre 30 et 34.9 kg/m², l'obésité de classe II pour des valeurs entre 35 et 39.9 kg/ m² et l'obésité de classe III lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 40kg/ m².

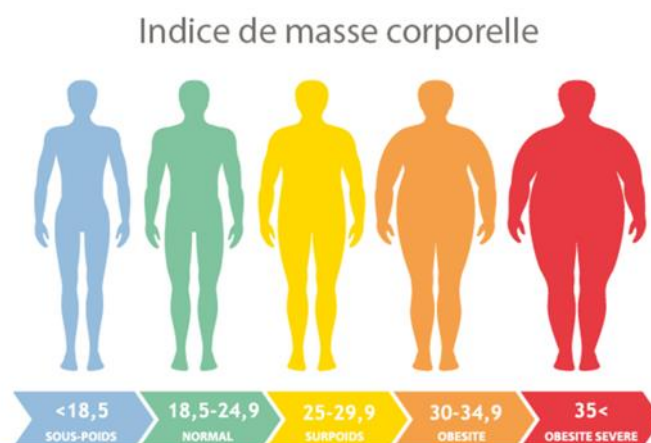


Figure 3. Classification OMS en fonction de l'index de masse corporelle

Cet index est utile pour identifier des groupes à risque de morbi-mortalité. Il est simple d'utilisation puisque la classification est la même quel que soit le sexe ou l'âge du sujet adulte. Cependant il ne prend pas en compte le degré d'adiposité.

L'obésité est devenue un problème majeur de santé publique. Elle est associée à des complications métaboliques, cardio-vasculaires et à des pathologies oncologiques ayant un impact sur la morbidité et la qualité de vie. Elle est également associée à des complications obstétricales et néonatales et est impliquée dans l'infertilité.

C. Obésité et fertilité spontanée

Le surpoids et l'obésité sont impliqués dans l'infertilité via divers mécanismes. Les troubles de l'ovulation sont plus fréquents chez les femmes obèses. Lorsque l'IMC est supérieur à $27\text{kg}/\text{m}^2$, on multiplie par trois le risque d'infertilité ovulatoire par rapport aux patientes de poids normal (7). L'obésité présente dès l'adolescence majeure le risque de dysovulation à l'âge adulte (8). Par conséquent, une femme dont l'IMC est supérieur à $25\text{kg}/\text{m}^2$ double son délai de conception (9).

L'hypothèse que l'obésité interfère avec l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien reste l'explication physiopathologique la plus communément admise chez les patientes ayant des troubles de l'ovulation (10). Au sein du tissu adipeux, il existe une aromatisation excessive des androgènes en estrogènes via l'aromatase. Ce climat d'hyperestrogénie entraîne un rétrocontrôle négatif sur la stimulation des neurones à GnRH par inhibition des neurones à kisspeptines. L'augmentation de la leptinémie chez les obèses conduit aussi à inhiber l'axe gonadotrope. La leptine, hormone peptidique produite par les adipocytes, régule les centres de la satiété au niveau de l'hypothalamus. Chez la femme obèse les anovulations et/ou dysovulations sont expliquées à la fois par ce profil d'hypogonadisme central mais aussi par l'hyper androgénie secondaire à hyperinsulinisme (insulinorésistance) et à la diminution de la sécrétion de SHBG (sex hormone binding globulin) (11).

L'hypofertilité chez les femmes obèses n'est pas exclusivement liée aux troubles de l'ovulation. Dans une étude multicentrique de Gesink Law et al, en 2007, réalisée chez 7 327 patientes, la probabilité de concevoir par cycle était diminuée de 18% chez les patientes obèses par rapport à celles de poids normal, indépendamment de la régularité de leurs cycles et après ajustement des facteurs confondants telles que le tabac et l'âge (12). Une étude prospective en

2008, sur 3 029 couples infertiles avec cycles ovulatoires montrait une relation linéaire entre l'augmentation de l'IMC et la diminution de la fertilité. En effet, un IMC $> 29\text{kg}/\text{m}^2$ était corrélé à une diminution de 4% des chances de grossesses spontanées par unité d'IMC supplémentaire (13). La méta analyse de Metwailly et al, en 2008, rapportait une augmentation du taux de fausses couches spontanées chez les femmes obèses (14).

Ainsi, chez les patientes normo ovulantes, il semblerait qu'il existe d'autres mécanismes responsables de cette hypofertilité. L'obésité altérerait la qualité ovocytaire et la réceptivité utérine sans compter sur les dysfonctions sexuelles secondaires à des facteurs psychologiques et hormonaux. L'obésité augmente la concentration de dopamine et diminue celle de sérotonine au niveau cérébral (secondaire à la suralimentation) (15).

D. Obésité et AMP

L'infertilité liée au surpoids ou à l'obésité entraîne un délai de conception plus long par rapport aux patientes de poids normal (16). Chez ces couples, cela conduit au recours plus important à l'AMP.

L'obésité est associée à des stimulations ovariennes plus difficiles. Chez les patientes obèses, l'administration d'une dose totale de gonadotrophines serait plus importante, bien qu'il existe une grande hétérogénéité des études. En fonction des méta-analyses, la durée de stimulation ovarienne semble être inchangée ou alors allongée chez les patientes obèses (17) (18). Les ponctions ovariennes sont plus compliquées et les risques anesthésiques majorés (19). Enfin, l'obésité semble avoir un impact négatif sur les issues des prises en charge en Médecine de la Reproduction.

Plusieurs grandes études de cohorte ont mis en évidence un impact péjoratif d'un IMC pathologique sur les résultats en FIV (20) (21). L'équipe de Kawwass et al. en 2016, a étudié 494 097 cycles de FIV aboutissant aux transferts de 402 742 embryons frais (exclusion des dons d'ovocytes et des TEC). Quatre sous-groupes ont été définis en fonction de l'IMC des patientes selon la classification OMS. L'étude rapporte une diminution du taux de grossesses cliniques et du taux de naissances vivantes ainsi qu'une augmentation du nombre de fausses couches chez les patientes ayant un IMC $\geq 30\text{ kg}/\text{m}^2$ par rapport aux patientes dont l'IMC est normal. Il existe une relation « dose-effet » entre l'IMC et les résultats en AMP. Il semblerait qu'un rang d'IMC idéal entre 19 et 22,9kg/m² apporte les meilleurs taux de grossesses cliniques et de naissances

vivantes. Par rapport à ce seuil, un IMC ≥ 40 kg/m² entraîne une diminution de 38% du taux de grossesses cliniques, de 29% du taux de naissances vivantes et une augmentation de 22% du taux de fausses couches spontanées. (20)

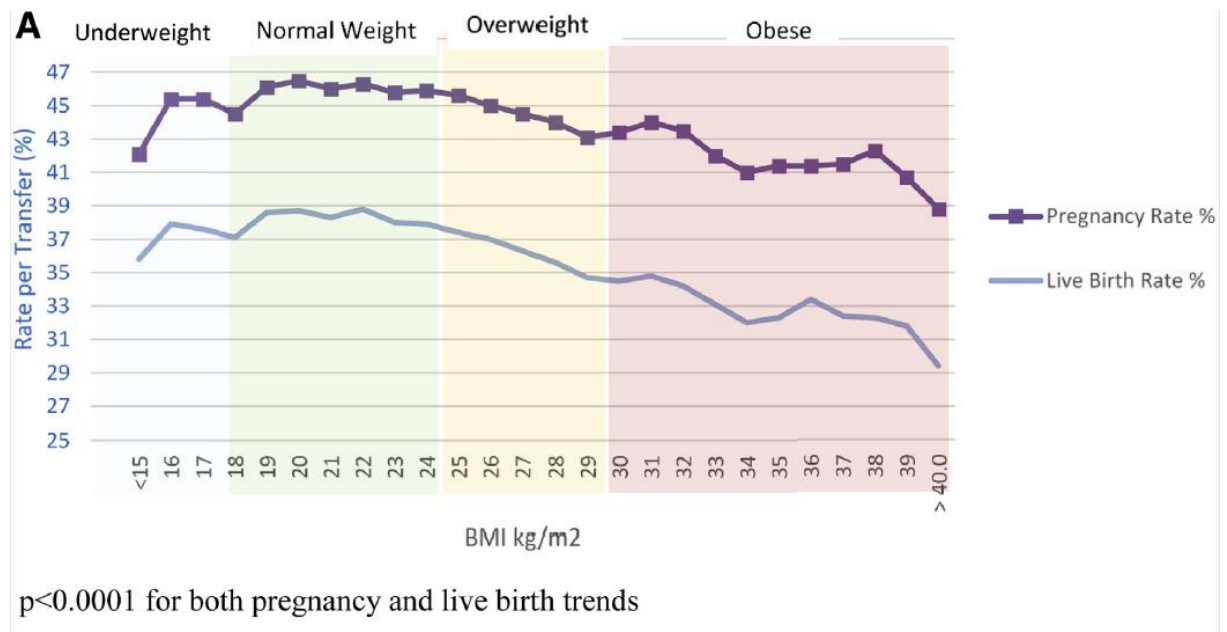


Figure 4. Chute du taux de naissances vivantes et du taux de grossesses avec l'augmentation de l'IMC

Une méta analyse de Rittenberg et al. de 2011 regroupant 33 études de FIV+/- ICSI conclue à une diminution de 9% du taux de naissances vivantes chez les patientes en surpoids et de 20% chez les patientes obèses (17).

Une récente méta analyse de 2018, portant sur 49 études, avait étudié l'impact de l'IMC sur les issues en FIV et FIV-ICSI en comparant les femmes avec un IMC normal aux femmes ayant un IMC ≥ 25 kg/m², puis en sous catégorisant les patientes en surpoids et obèses. Il a été rapporté une diminution significative du taux de naissances vivantes (OR 0.81, 95% CI 0.79–0.82, p < 0.00001), une diminution du taux de grossesses cliniques (OR 0.80, 95% CI 0.74–0.87, p < 0.00001) et une augmentation du taux de fausses couches (OR 1.52, 95% CI 1.28–1.81, p < 0.00001) chez les patientes obèses par rapport aux patientes de poids normal. Cependant, la plupart des études de cette méta analyse n'ont pas pris en compte les facteurs de confusion possibles tels que l'âge, le tabac et la durée d'infertilité (18).

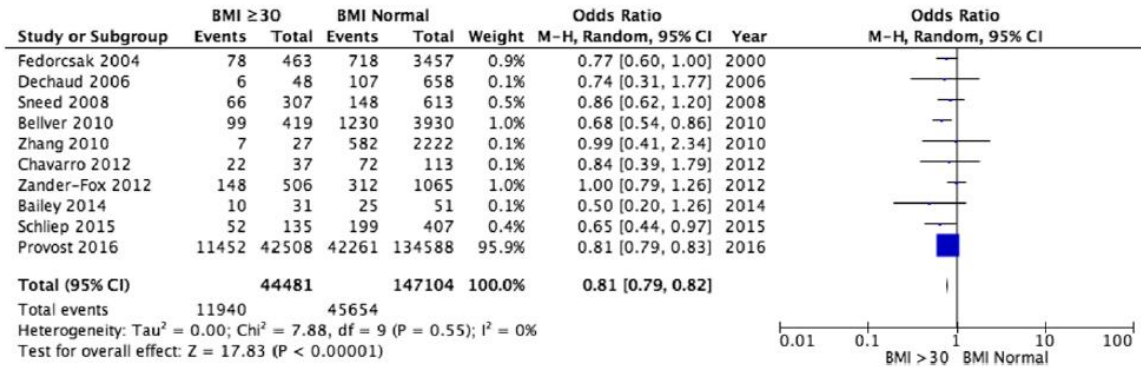


Figure 5. Méta-analyse sur le taux de naissances vivantes entre patientes ayant un IMC ≥ 30 kg/m² versus IMC normal

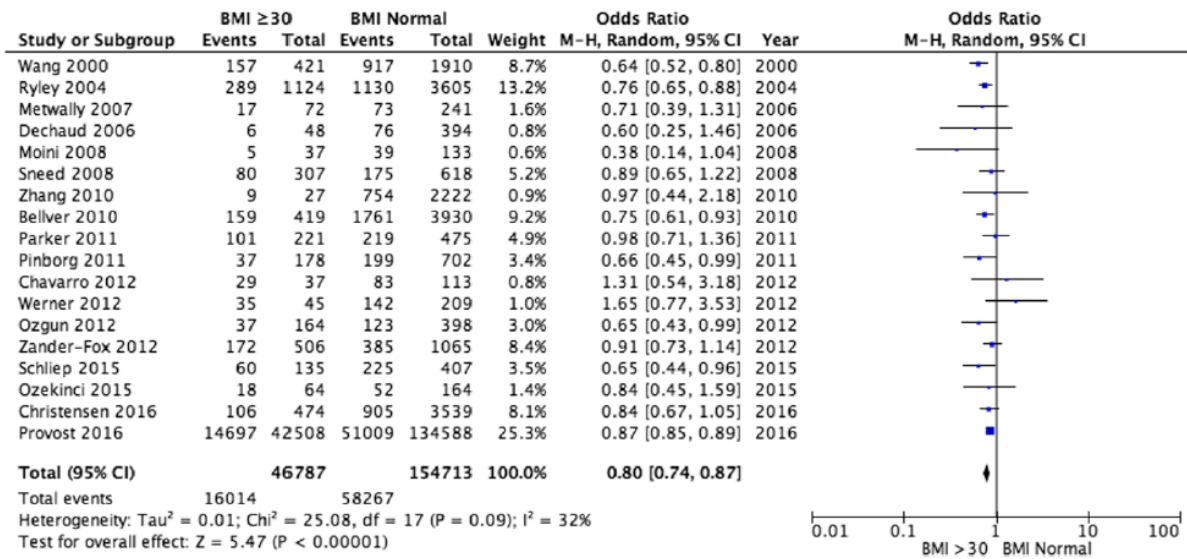


Figure 6. Méta-analyse sur le taux de grossesses cliniques entre patientes ayant un IMC ≥ 30 kg/m² versus IMC normal

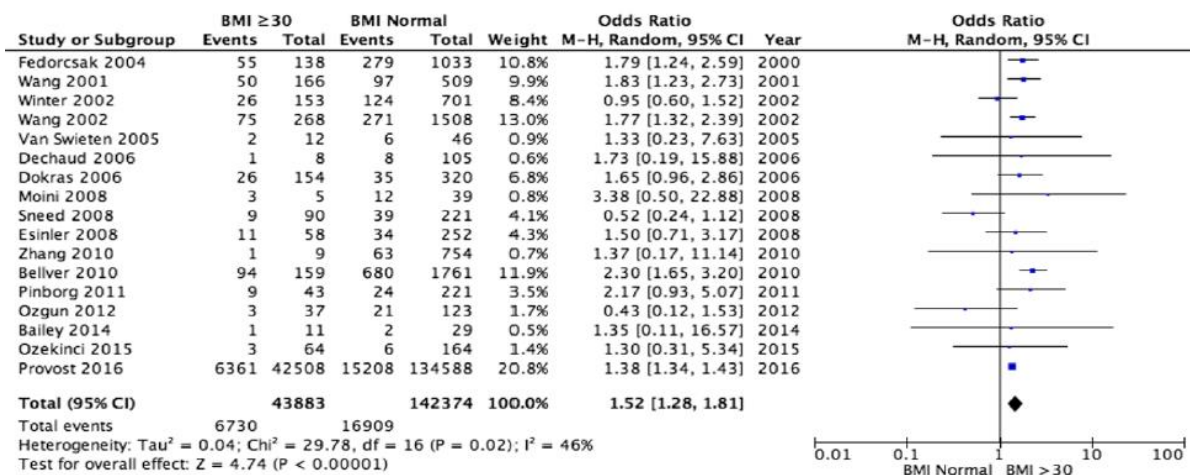


Figure 7. Méta-analyse sur le taux de fausses couches entre patientes ayant IMC ≥ 30 kg/m² versus IMC normal

L'étude de Veleva et al. en 2008 a montré qu'il existait une corrélation non pas linéaire mais en U entre le taux de fausses couches et l'IMC. En effet, il existe plus de fausses couches chez les patientes en sous poids et obèses que chez les patients ayant un poids normal (22).

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer l'impact négatif de l'obésité sur les issues en FIV+/- ICSI.

Impact ovocytaire et embryonnaire :

L'obésité impacterait la quantité d'ovocytes recueillis. Le nombre d'ovocytes prélevés au cours de la ponction ovocytaire serait inversement proportionnel à l'IMC de la patiente (21). Concernant la qualité ovocytaire, un modèle murin a montré que comparativement aux témoins, les souris obèses avaient un plus grand nombre de follicules apoptotiques ainsi que des ovocytes de plus petites tailles et moins matures (23). Il existerait une altération du liquide folliculaire corrélée à l'IMC avec des concentrations anormalement élevées d'insuline, de triglycérides, de marqueurs de l'inflammation comme les lactates ou la CRP (C reactive protein) chez les patientes obèses (24). Une étude a montré que le liquide folliculaire des patientes obèses atteintes d'un SOPK (syndrome des ovaires polykystiques) est plus riche en acides gras de type linoléique (25). Or, l'élévation des acides gras dans le liquide folliculaire serait corrélée à des anomalies morphologiques des complexes cumulo-ovocytaires (26). Les ovocytes des femmes en surpoids et/ou obèses seraient plus petits que ceux des patientes de poids normal. Moins d'embryons atteignaient le stade blastocyste. Ceux qui atteignaient le stade blastocyste présentaient une accélération de leur développement avant implantation avec une réduction du nombre de cellules au niveau du trophoctoderme. Les embryons des femmes obèses avaient une consommation de glucose réduite, présentaient une accumulation de lipides et une diminution de leur activité mitochondriale. Ces observations semblent être expliquées par la sensibilité des ovocytes à leurs environnements nutritionnel et métabolique. Les principaux mécanismes évoqués seraient l'existence d'une lipotoxicité et une diminution de la sensibilité à l'insuline des ovocytes et des embryons des femmes obèses (27).

L'équipe de Luke et al, a étudié l'impact de l'obésité sur les issues en AMP après les transferts de 45 163 embryons (TEC et TEF), en distinguant l'origine ovocytaire (autologue versus dons). Il existait une diminution significative des taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes chez les patientes obèses utilisant leurs propres ovocytes que l'on ne retrouve pas chez les patientes ayant recours aux dons d'ovocytes. Il semblerait ici que l'obésité

altère plus la qualité embryonnaire sans qu'il existe une diminution de la réceptivité utérine (28).

Impact endométrial :

L'obésité altérerait le phénomène de décidualisation de l'endomètre nécessaire à la bonne réceptivité utérine permettant l'implantation embryonnaire. Une étude montre que l'obésité et l'exposition à un régime riche en graisses altère la décidualisation des cellules stromales endométriales chez les souris et les humains (29).

La physiopathologie permettant d'expliquer la réduction du taux de naissances avec l'accroissement de l'IMC reste mal comprise. La distinction entre une anomalie ovocytaire et une anomalie endométriale reste difficile. Le modèle du don d'ovocytes permet de répondre partiellement à cette question. En effet en utilisant des ovocytes de patientes jeunes, ayant un poids normal et sans problème d'infertilité, on s'affranchit de l'impact du poids sur les ovocytes, permettant ainsi d'étudier spécifiquement l'action du poids sur la réceptivité endométriale.

Les études restent discordantes. Dans une méta analyse de Jungheim et al. de 2013, regroupant 4 758 femmes ayant eu recours aux dons d'ovocytes, il n'existait pas de différence significative entre les patientes obèses et les patientes de poids normaux sur les chances de grossesses, d'implantation, de naissances vivantes et de fausses couches. Il suggère donc un problème de qualité ovocytaire chez les patientes obèses plutôt que de réceptivité utérine (30). Cependant, Bellver et al. avaient analysé 9 587 cycles de FIV de femmes bénéficiant de dons d'ovocytes issus de donneuses de poids normal. Les taux d'implantation, de grossesses et de naissances vivantes diminuaient avec l'augmentation de l'IMC des patientes, évoquant plus une anomalie de réceptivité utérine que de qualité ovocytaire et embryonnaire (31).

En ce qui concerne les issues de TEC chez les patientes obèses, les études sont rares et les résultats discordants. Une cohorte rétrospective de 520 femmes a comparé le taux de fausses couches, de grossesses cliniques et de naissances vivantes en fonction de l'IMC des patientes à la suite du premier transfert d'embryon de la tentative. Il s'agissait soit d'un premier TEF ou bien d'un premier TEC si un « freeze all » avait été réalisé dans un contexte de risque d'hyperstimulation ovarienne. L'obésité et surtout morbide ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) était un facteur prédictif puissant et indépendant de mauvaises issues de grossesses. Bien que cette étude portait

sur un nombre important de patientes, la proportion des TEC restait réduite puisqu'elle ne concerne que 15% des transferts (32).

Une seule étude a analysé récemment l'impact de l'IMC sur le taux d'implantation après TEC exclusivement. Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique de 461 transferts d'embryons congelés. Afin de s'affranchir d'un certain nombre de facteurs confondants, le protocole de congélation lente puis décongélation ainsi que celui de préparation endométriale étaient uniformisés. Les patientes recevaient un traitement lourd associant estrogène, aspirine, progestérone, doxycycline et méthylprednisone de manière systématique. Les embryons étaient tous au stade blastocyste (J5 ou J6) au moment du transfert. On observait une diminution du taux d'implantation chez les obèses mais de manière non significative. L'obésité ne semblait pas impacter le taux de grossesses cliniques, de grossesses évolutives, de naissances vivantes et de fausses couches. Les auteurs justifient leurs résultats par un défaut de puissance en lien avec des effectifs réduits (33).

III. Objectifs de l'étude

L'impact de l'obésité sur les issues en FIV +/- ICSI après TEF reste un sujet de controverse bien qu'il existe une nette tendance pour dire que l'obésité est un facteur négatif. A l'heure actuelle, nous recensons dans la littérature seulement une équipe ayant étudié l'impact de l'obésité après TEC sur les issues en AMP. L'obésité est un problème de santé publique grandissant qui justifie la réalisation d'études complémentaires sur les TEC afin de pouvoir apporter des conclusions et d'améliorer la prise en charge des patientes obèses en AMP.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de l'obésité féminine sur le taux de naissances vivantes après TEC. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'impact de l'obésité sur les taux d'implantation et de grossesses cliniques en TEC.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude est une étude cas témoins, mono centrique, rétrospective réalisée dans le service de Biologie et Médecine de la Reproduction du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes entre le 1^{er} juillet 2012 et le 1^{er} juillet 2017.

I. Caractéristiques de la population

Les données ont été recueillies à partir du logiciel MEDIFIRST, déclaré à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Cette base de données avait fait l'objet d'une inspection minutieuse avec vérification des informations afin de n'utiliser que des données sans erreur et d'éliminer les critères d'exclusion.

Les critères d'inclusions étaient : tous les couples infertiles dont les patientes étaient âgées de 18 à 43 ans ayant bénéficié d'un transfert d'embryons congelés au CHU de Nantes entre le 1^{er} juillet 2012 et le 1^{er} juillet 2017. Les embryons devaient avoir été vitrifiés au stade blastocyste. Le transfert embryonnaire était effectué à l'issue d'un protocole de transfert par cycle substitué exclusivement.

Les critères d'exclusions étaient :

- Les patientes ayant bénéficié d'un don d'ovocyte.
- Les transferts embryonnaires faisant suite à des protocoles naturels et stimulés.
- Les patientes ayant des anomalies utérines connues du type synéchies, malformations utérines congénitales ou induites par un Diethylstilbestrol syndrome (DES syndrome)
- Les protocoles de transferts initiés mais n'ayant pas abouti au transfert embryonnaire.

Quatre sous-groupes ont été définis en fonction de l'IMC des patientes :

- Le groupe des patientes en sous poids était défini par un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Le groupe des patientes de poids normal était défini par un $IMC \geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ mais $< 25 \text{ kg/m}^2$

-Le groupe des patientes en surpoids était défini par un IMC ≥ 25 kg/m² mais <30 kg/m²

-Le groupe des patientes obèses était défini par un IMC ≥ 30 kg/m²

Une comparaison des cycles et des issues a été faite entre les patientes ayant un IMC ≥ 30 kg/m² (groupe cas) et les patientes ayant un IMC ≥ 18.5 et <25 kg/m² (groupe contrôle).

II. Déroulement de l'étude

A. Protocole de vitrification embryonnaire

La vitrification était réalisée au terme d'une culture embryonnaire prolongée. La décision de congélation était prise par le biologiste responsable en accord avec la classification de Gardner et Schoolcraft. Le kit Rapid Vit Blast (Vitrolife Goteborg, Suède) était utilisé pour la vitrification des blastocystes selon la procédure recommandée par le fournisseur. La procédure est réalisée à 37°C. Le blastocyste était plongé dans un premier bain entre 5 et 20 min (RapidVit Blast 1), permettant l'équilibration de l'embryon. Ce bain ne contenait pas de cryoprotecteur. Puis l'embryon était déposé dans le milieu 2 (Rapid Vit Blast 2) qui contenait de l'éthylène glycol et du propanediol, pendant 2 min. A ce stade, l'embryon commençait sa rétraction. Enfin l'embryon était placé dans deux gouttes successives de milieu 3 (Rapid Vit Blast 3) qui contenait de l'éthylène glycol, du propanediol et du flicoll (cryoprotecteurs). Pour finir, l'embryon était placé dans une paillette (Rapid i, Vitrolife) qui était plongée dans l'azote liquide pour vitrification.

B. Protocole de dévitrification embryonnaire

Le réchauffement des embryons a été effectué par protocole Vitrolife RapidWarm Blast impliquant le dispositif Rapid i. La paillette, une fois sortie de l'azote liquide était plongée dans le premier bain pendant 1 min, sur platine chauffante. L'embryon passait ensuite dans le bain 2 pendant 3 min, dans le bain 3 pendant 5 min puis dans le bain 4 pour 5 à 10 min. Entre chaque bain, la boîte restait sur la platine chauffante. A la fin du bain 4, le(s) embryon(s) devaient être

lavés à plusieurs reprises dans un milieu de transfert (gazé et à 37°C) avant de passer en boîte de transfert définitive.

C. Déroutement du cycle de transfert d'embryons congelés

Au premier jour des règles (spontanées ou provoquées), la patiente débutait un traitement substitutif par œstrogènes sous la forme de comprimés (Provames® 2mg, 3 fois par jour) ou de patchs (Vivellodot® 75µg, 2 patchs tous les 3 jours) pendant environ 14 jours.

Une échographie pelvienne par voie endovaginale mesurait l'épaisseur de l'endomètre (en mm) sur une coupe sagittale de l'utérus au niveau fundique entre le 12 et le 14^e jour du traitement. L'échographie confirmait l'absence de follicules en croissance. Leurs présences nécessitaient la réalisation d'un bilan biologique (LH, Estradiol, Progestérone) afin de s'assurer de l'absence de sécrétion hormonale permettant de conclure à un kyste non sécrétant pouvant autoriser le transfert. La présence d'un follicule en croissance sécrétant conduisait à l'annulation du cycle pour échappement du blocage ovarien. Une mesure de l'endomètre \geq à 6mm, permettait la programmation du transfert. Pour une mesure $<$ à 6mm, une poursuite du traitement par oestrogénothérapie avec augmentation de la posologie (Provames® 4 mg, 2 fois par jour ou Vivellodot® 75µm, 3 patchs tous les 3 jours) était préconisée pendant une semaine avant de réitérer l'échographie pelvienne.

Une fois la mesure de l'endomètre adéquate, on poursuit l'oestrogénothérapie en y associant de la progestérone micronisée (Utrogestan® ou Progestan® 200mg, 2 fois par jour) par voie vaginale pour une durée de 7 jours avant le transfert embryonnaire.

Dans le protocole du service, une injection de progestérone retard était réalisée 48h avant le transfert de octobre 2015 à novembre 2018. Les taux de naissances vivantes étaient identiques avec et sans l'utilisation de progestérone retard ce qui explique qu'au décours de cette période, le protocole n'utilisait plus la progestérone retard.

Le jour du transfert, les deux membres du couple étaient présents et un consentement était signé. Le transfert était réalisé avec un cathéter souple par lequel le ou les embryon(s) étaient déposés à environ 1,5 cm du fond utérin, sous contrôle échographique.

A l'issue du transfert l'ensemble du traitement était augmenté : le Provames® était augmenté à 4mg 2 fois par jour, en cas d'utilisation du Vivellodot® il était augmenté à 3 patchs

de 75µg tous les 3 jours. La progestérone micronisée était augmentée à 400mg, 2 fois par jour. Un test de grossesse par dosage d'hCG plasmatique quantitatif était effectué 11 jours après le transfert. Un dosage sérique d'hCG positif entraînait un contrôle toutes les 48h jusqu'à l'obtention d'une concentration supérieure à 1 500 UI/L afin de s'assurer de la bonne cinétique du dosage. Vers 8SA, une échographie était réalisée. En cas de grossesse l'ensemble de ce traitement était maintenu jusqu'à l'échographie de 12 SA.

D. Variables étudiées dans la population

Différents critères ont été analysés afin d'étudier les caractéristiques de notre population. Au sein des couples, il était précisé le type d'infertilité : primaire (absence de conception au sein du couple), primo secondaire (conception n'ayant pas abouti à la naissance d'un enfant), secondaire (couple ayant déjà un ou des enfant(s)). Concernant les patientes, les critères étudiés étaient l'âge, la taille, le poids, l'IMC, le tabagisme et l'évaluation de la réserve ovarienne par la valeur de l'hormone anti-müllérienne (AMH) sérique. L'IMC était calculé d'après la formule : poids en kilogrammes (kg) sur la taille en mètre au carré (m²). Concernant les conjoints, les critères étudiés étaient l'âge et le tabagisme.

E. Variables étudiées concernant le cycle

La durée moyenne du traitement substitutif par estrogènes (en jour) ainsi que la taille moyenne de l'endomètre (en mm) mesurée par échographie endovaginale au cours du protocole ont été étudiées.

Concernant l'analyse embryonnaire, ont été étudiés l'âge, le nombre et la qualité du ou des embryons au moment du transfert. La qualité du blastocyste transféré a été déterminée par la classification de Gardner et Schoolcraft basée sur un score alphanumérique déterminé au 5^e jour de culture. Le blastocyste était noté par un chiffre de 1 à 6, selon le volume de son blastocèle et son stade de développement. Le bouton embryonnaire "Be" était caractérisé par une lettre : A, B ou C, selon le nombre et l'aspect de ses cellules. Il était noté A s'il était compact, composé de nombreuses cellules et bien individualisé. Il était noté B s'il était moins organisé avec moins de cellules. Il était noté C, s'il était peu visible et formé de peu de cellules. Le trophoctoderme "Tro" était lui aussi caractérisé par une lettre : A, B ou C, selon le nombre

et l'aspect de ses cellules. Il était noté A si les cellules formaient un épithélium festonné, B si l'épithélium était irrégulier et C si l'épithélium était lisse.





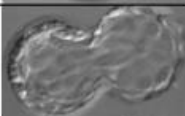

B1 Blastocystes jeunes Vol. blastocèle < 50 %		
B2 Blastocystes jeunes Vol. blastocèle > 50%		
B3 Blastocystes expansés Blastocèle >90% Zone pellucide épaisse		
B4 Blastocystes expansés Zone pellucide fine		
B5 Blastocystes en voie d'éclosion		
B6 Blastocystes éclos		
	Bouton Embryonnaire	Trophectoderme
A	Nombreuses cellules compactes	Nombreuses cellules cohésives
B	Quelques cellules lâches	Quelques cellules lâches
C	Peu de cellules	Peu de cellules

Figure 8. Classification de Gardner et Schoolcraft

Les embryons ont été classés en 3 catégories en fonction de leurs caractéristiques morphologiques déterminées par la classification de Gardner et Schoolcraft. Les embryons dits « TOP » regroupaient ceux ayant une classification AA, les « GOOD » regroupaient ceux ayant une classification AB, BA, BB, CA et enfin les « LOW » regroupaient les embryons BC, CB, CC, AC.

III. Critères de jugements

Le critère de jugement principal était le taux de naissances vivantes, à savoir le nombre de naissances vivantes sur le nombre de cycles de TEC.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le taux de grossesses cliniques, à savoir le nombre de grossesses objectivées par la présence d'un embryon avec une activité cardiaque présente lors de l'échographie de 8 SA sur le nombre de cycles de TEC.
- le taux d'implantation, défini par le nombre de sacs gestationnels observés sur le nombre d'embryons transférés.

IV. Analyses statistiques

A. La comparaison du groupe cas au groupe contrôle

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart type alors que les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs et pourcentages. Afin de comparer les deux groupes de population (IMC normal et $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) un test-t de Student a été réalisé sur les variables quantitatives. Les variables qualitatives ont été analysées par les tests du Chi² de Pearson. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Medcalc.

B. Analyse univariée

La réalisation d'une analyse univariée a permis de rechercher une corrélation entre l'IMC et la survenue d'une naissance vivante. On a déterminé un Odds Ratio (OR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95% et un p dont le seuil de significativité était fixé en dessous de 0,05.

C. Modélisation multivariée

L'approche employée pour modéliser la naissance (oui/non) était la régression logistique. Le choix des variables à inclure dans le modèle était fait via l'expertise clinique afin de choisir au mieux les potentiels facteurs de confusion sur lesquels faire l'ajustement.

Un facteur de confusion était une variable qui était à la fois associée à la variation de l'IMC et à la probabilité de naissance pouvant créer une distorsion de la relation entre l'IMC et la naissance (apparition d'une relation factice ou disparition d'une relation vraie, se traduisant d'un point de vue statistique par respectivement une p-value significative ou non –significative à tort).

L'absence de colinéarité entre les variables était vérifiée (VIF de chaque variable < 5). La linéarité dans la réponse des variables quantitatives était vérifiée de façon graphique (on a recherché des droites). L'adéquation du modèle aux données était vérifiée par le test de Hosmer et Lemeshow (on a recherché la non-significativité du test à 5%). Les capacités prédictives du modèle étaient évaluées via la construction d'une courbe ROC et l'aire sous la courbe était calculée (on recherchait une aire sous la courbe ROC de 0.75 pour déclarer le modèle comme suffisamment prédictif). Les rapports de cotes et leurs intervalles à 95% étaient calculés. Toutes les analyses étaient effectuées avec le logiciel R v3.5.2.

Dans notre modèle, il s'agissait de pré définir des variables qui pouvaient à la fois avoir un impact sur l'IMC et sur le taux de naissances. Dans ce modèle multivarié, cela permettait d'établir ou non si ces variables étaient des facteurs de confusion. Nous avons choisi l'âge de la patiente ainsi que l'AMH. L'âge de la patiente peut retentir sur son IMC par le biais de l'existence d'une prise de poids annuelle physiologique. L'âge maternel est connu comme étant un facteur prédictif majeur des chances de naissances vivantes. En ce qui concerne l'AMH, il peut impacter l'IMC par le biais des patientes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : ce syndrome est fréquemment associé à un surpoids ou à une obésité. Enfin, l'AMH impact le taux de naissance vivante par le fait qu'il soit un marqueur de la réserve ovarienne mais aussi un marqueur de la capacité de réponse à une stimulation multifolliculaire.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

Au cours de la période d'étude, 2 253 transferts d'embryons congelés respectant les critères d'inclusions et d'exclusions ont été réalisés :

- 151 TEC ont été réalisés chez des patientes en sous poids (IMC < 18.5 kg/m²).
- 1 415 TEC ont été réalisés chez des patientes de poids normal (IMC ≥ 18,5 mais < 25 kg/m²).
- 435 TEC ont été réalisés chez des patientes en surpoids (IMC ≥ 25 mais < 30 kg/m²).
- 252 TEC ont été réalisés chez des patientes obèses (IMC ≥ 30 kg/m²).

Les caractéristiques de notre population sont présentées dans le tableau I.

Tableau I : Caractéristiques initiales de la population

	Données manquantes n (%)	Sous poids n=151 (6,7%)	Poids normal n=1415(62,8%)	Surpoids n=435 (19,3%)	Obèses n=252 (11,2%)
Age (ans)	0	32, 3 (+/-4,5)	33,1 (+/- 4,1)	32, 7 (+/-4,1)	33,1 (+/- 4,6)
Taille (mètre)	0	1,7 (+/- 0,1)	1,6 (+/- 0,1)	1,6 +/- 0,1	1,6 (+/- 0,1)
Poids (kg)	0	48,7(+/-4,2)	58,1 (+/- 6,4)	73,2 +/-7,1	90,3 (+/-10,3)
IMC (kg/m2)	0	17,8(+/-0,6)	21,5 (+/- 1,8)	27,2 +/- 1,3	34,2 (+/- 3,1)
Tabac patientes	14 (0, 62%)				
-jamais		96 (63,58%)	899 (63,53%)	281 (64,6%)	169 (67,06%)
-sevré		5 (3,31%)	87 (6,15%)	23 (5,29%)	11 (4,37%)
-actif		49 (32,45%)	417 (29,47%)	131 (30,11%)	71 (28,17%)
Taux d'AMH (ng/ml)	58 (2,57%)	4,7 (+/- 3,1)	4,8 (+/- 4,1)	5,4 (+/- 4,7)	5,9 (+/- 5,2)
Age conjoint (ans)		34,4(+/-5,6)	34,9 (+/-5,4)	35,2 (+/- 5,6)	35,6 (+/-6,5)
Tabac conjoint	328 (14,56%)				
-jamais		59 (39,07%)	544 (38,45%)	195 (44,83%)	81 (32,14%)
-sevré		35 (23,18%)	373 (26,36%)	107 (24,6%)	68 (26,98%)
-actif		33 (21,85%)	300 (21,20%)	76 (17,47%)	54 (21,43%)
Infertilité du couple	0				
-primaire		65 (43,05%)	544 (38,45%)	129 (29,66%)	104 (41,27%)
-primo secondaire		18 (11,92%)	373 (26,36%)	52 (11,95%)	37 (14,68%)
-secondaire		68 (45,03%)	300 (21,20%)	254 (58,39%)	111 (44,05%)

Les données sont exprimées en moyennes (+/- écarts types) ou en effectifs (pourcentages)

II. Comparaison des groupes de patientes $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ et IMC normal

Dans le cadre de notre étude, les caractéristiques initiales de la population avaient été comparées entre les groupes IMC normal et $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Tableau II). Aucune différence significative n'avait été retrouvée en dehors du taux d'AMH (5,9 ng/ml +/- 5,2 dans le groupe des patientes obèses versus 4,8 ng/ml +/- 4,1 dans celui des patientes de poids normal ; $p < 0,0002$).

Tableau II: Comparaison du groupe cas au groupe contrôle

	Données manquantes n(%)	-Groupe cas- Patientes $IMC \geq 30$ n= 252	-Groupe contrôle- Patientes $IMC \geq 18.5$ et < 25 n= 1415	p
Age patiente (ans)	0	33,1 (+/- 4,6)	33,1 (+/- 4,1)	NS
Taille (cm)	0	1,6 (+/- 0,1)	1,6 (+/- 0,1)	NS
Poids (kg)	0	90,3 (+/-10,3)	58,1 (+/- 6,4)	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	0	34,2 (+/- 3,1)	21,5 (+/- 1,8)	< 0,0001
Tabac patiente n (%)	13 (0,78%)			
-jamais		169 (67,06%)	899 (63,53%)	NS
-sevré		11 (4,37%)	87 (6,15%)	NS
-actif		71 (28,17%)	417 (29,47%)	NS
Taux d'AMH (ng/ml)	0	5,9 (+/- 5,2)	4,8 (+/- 4,1)	<0,0002
Age conjoint (ans)	0	35,6 (+/-6,5)	34,9 (+/-5,4)	NS
Tabac conjoint n (%)	247 (14,82%)			
-jamais		81 (32,14%)	544 (38,45%)	NS
-sevré		68 (26,98%)	373 (26,36%)	NS
-actif		54 (21,43%)	300 (21,20%)	NS
Infertilité du couple n(%)	0			
-primaire		104 (41,27%)	571 (40,35%)	NS
-primo-secondaire		37 (14,68%)	176 (12,44%)	NS
-secondaire		111 (44,05%)	668 (47,21%)	NS

Les données sont exprimées en moyennes (+/- écarts types) ou en effectifs (pourcentages). NS : non significatif

La comparaison des caractéristiques des cycles et des issues de cycles de TEC entre les 2 groupes sont présentées dans les tableaux III et IV, respectivement. Seule l'épaisseur de l'endomètre était significativement différente (8,7 mm +/- 1,8 chez les patientes obèses versus 8,1mm +/- 1,6 ; p<0,0001).

Tableau III : Caractéristiques des cycles de transfert d'embryons congelés

	Données manquantes n(%)	-Groupe cas- Patientes IMC ≥ 30 n= 252	-Groupe contrôle- Patientes IMC ≥18.5 et <25 n= 1415	p
Durée du traitement par estrogènes avant transfert (jours)	0	25,6 (+/- 5,6)	25,4 (+/- 5,7)	NS
Epaisseur de l'endomètre (mm)	0	8,7 (+/- 1,8)	8,1 (+/- 1,6)	<0,0001
Age de l'embryon après décongélation au moment du transfert n (%)	0			
-J5		48 (16,49%)	314 (19,17%)	NS
-J6		243 (83,51%)	1324 (80,83%)	NS
Nombre d'embryons transférés n (%)	0			
-1 embryon		213 (84,52%)	1192 (84,24%)	NS
-2 embryons		39 (15,48%)	223 (15,76%)	NS
Qualité des embryons transférés n (%)	0			
-TOP		126 (50%)	765 (54,08%)	NS
-GOOD		110 (43,75%)	569 (40,22%)	NS
-LOW		16 (6,25%)	81 (5,70%)	NS

Les données sont exprimées en moyennes (+/- écarts types) ou en effectifs (pourcentages). NS : non significatif

Tableau IV : Issues des cycles de transferts d'embryons congelés

	Données manquantes n(%)	Groupe cas Patientes IMC ≥ 30 n= 252	Groupe contrôle Patientes IMC ≥18.5 et <25 n= 1415	p
Taux de BHCG n (%)	0			
-Négatif		177 (70,24%)	1008 (71,24%)	NS
-Positif		75 (29,76%)	407 (28,76%)	NS
Echographie embryonnaire n (%)	0			
-absence d'activité cardiaque		197 (78,17%)	1103 (77,95%)	NS
-présence d'activité cardiaque		55 (21,83%)	312 (22,05%)	NS
Issues n(%)	0			
-absence de grossesse		177 (70,24%)	1008 (71,24%)	NS
-FCS, IVG, GEU		27 (10,71%)	116 (8,20%)	NS
-MFIU, IMG		0 (0%)	3 (0,21%)	NS
-Naissance vivante		48 (19,05%)	288 (20,35%)	NS
Taux d'implantation		18,9 %	19,04 %	NS
Taux de grossesse clinique		21,83 %	22,05 %	NS
Taux de naissance vivante		19,05 %	20,35 %	NS

Les données sont exprimées en effectifs (pourcentages).

NS : non significatif. Pour les taux, un test de Fisher a été réalisé

FCS : fausses couches spontanées ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; GEU : grossesse extra utérine ; MFIU : mort fœtale utéro ; IMG : interruption médicale de grossesse

III. Analyse univariée

En analyse uni variée, il n'existait aucune corrélation entre l'IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ et le taux de naissance vivante (OR=0,96 ; IC 0,68-1,35 ; p=0,80).

IV. Modélisation multivariée

En ce qui concerne la modélisation multivariée. Nous avons choisi comme facteurs de confusion pouvant avoir un lien à la fois avec l'IMC et avec la survenue ou non d'une naissance : l'âge de la femme et l'AMH.

A. Etape 1 : Etude de la multicollinéarité

Les variables avaient une valeur VIF inférieure à 5, donc il n'existait pas d'argument en faveur d'une multicollinéarité (tableau V).

	VIF
Age	1,013998
BMI	1,007161
AMH	1,021011

Tableau V : étude de la multicollinéarité

B. Etape 2 : Vérification de la linéarité dans la réponse des variables quantitatives

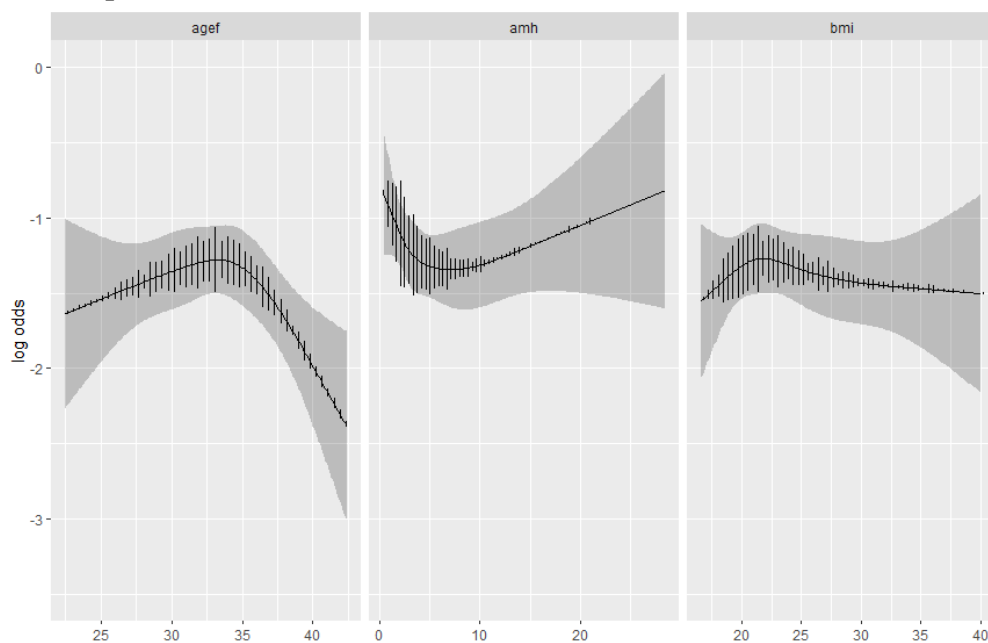


Figure 9. Vérification de la linéarité dans la réponse des variables quantitatives

Les variables ne satisfaisaient pas à l'hypothèse de linéarité dans la réponse, un recodage était nécessaire (Figure 9). Le recodage des variables était décidé comme suit dans le tableau VI, en catégoriel, pour des raisons de pertinence clinique et d'effectifs.

Age de la patiente	Taux d'AMH	IMC
<30 (n=552)	<1.5 :low (n=244)	<18.5 (n=153)
30-<37 (n=1328)	1.5-5 :medium (n=1157)	18.5-<25 (n=1415)
>= 37 (n=373)	>=5 :high (n=794)	25-<30 (n= 433)
		>=30 (n=252)

Tableau VI : Recodage des variables en catégories

C. Etape 3 : Validation du modèle par rapport à un modèle avec IMC uniquement

La p-value était de 0.01 concernant la comparaison des rapports de vraisemblance des 2 modèles. Les variables AMH et Age apportaient une information significative par rapport à un modèle contenant uniquement l'IMC.

D. Etape 4 : Vérification de l'adéquation aux données – Test de Hosmer et Lemeshow

Le test montrait une p-value égale à 0.88. Le modèle semblait adapté aux données.

E. Etape 5 : Calcul de l'AUC (aire sous la courbe ROC)

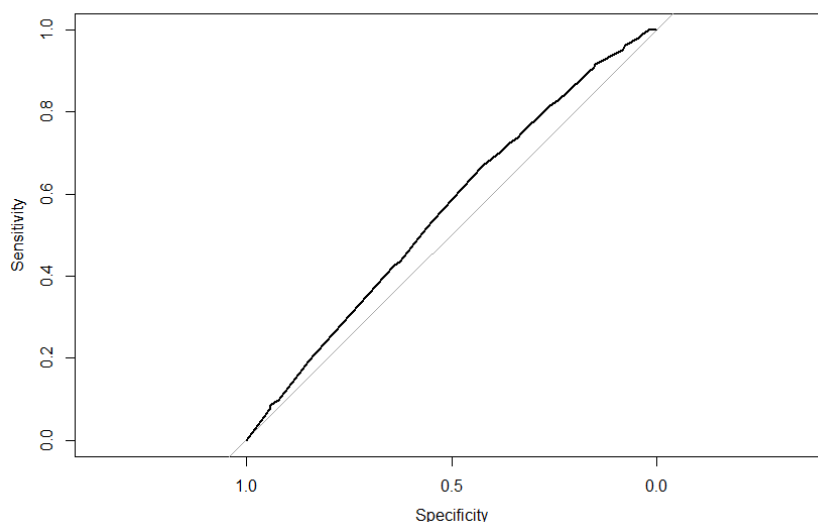


Figure 10. Calcul de l'aire sous la courbe ROC AUC (95%CI) = 0.5582 (0.5285-0.5878)

L'aire sous la courbe est de 0,56 (Figure 10). Les capacités prédictives du modèle étaient mauvaises (0.5 = hasard). Cela signifiait qu'un modèle avec âge, AMH et IMC ne permettait pas de prédire une naissance vivante ; confortant ainsi nos premières analyses montrant l'absence de corrélation entre IMC et naissance vivante même après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion. Cependant, cela était tout à fait acceptable dans le cadre de l'objectif de cette modélisation, visant à ajuster la relation entre IMC et naissance sur des facteurs de confusion présumés, et non construire un modèle prédictif. Seul un âge > 37 ans était un facteur indépendamment associé à une probabilité plus faible de naissance (diminution de 41% par rapport à une femme de moins de 30 ans, à IMC et taux d'AMH égaux) (OR 0.59 ; IC 0.41-0.85 ; p=0.005).

Au total, il n'existait aucun argument statistique en faveur d'une corrélation entre IMC et naissance vivante après TEC

DISCUSSION

I. Résultats principaux

L'obésité est un problème majeur de santé publique ayant notamment un retentissement sur la fertilité. Il est nécessaire d'apporter des connaissances précises concernant l'impact de l'obésité sur les issues de grossesses après recours aux thérapeutiques utilisées en médecine de la reproduction. L'objectif principal de notre étude était donc d'évaluer l'impact de l'obésité féminine sur le taux de naissances vivantes après transfert d'embryons congelés. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative ($p = 0,74$) des taux de naissances vivantes entre les patientes obèses (19,05%) et les patientes de poids normal (20,35%). L'analyse univariée et multivariée complémentaires n'ont pas apportés d'argument statistique en faveur d'une corrélation entre IMC et naissance vivante après TEC. Au vu de l'effectif et donc de la puissance de notre étude nous pouvons conclure à l'absence d'impact de l'IMC sur le taux de naissances vivantes après TEC. Dans notre étude, il n'existait pas non plus de différence significative entre les deux groupes sur les critères de jugements secondaires à savoir le taux d'implantation et le taux de grossesses cliniques.

II. Validité externe de l'étude

La littérature abordant l'impact de l'obésité féminine sur les issues de grossesses après TEC est relativement pauvre. A notre connaissance, seule l'étude d'Insogna et al. en 2017 a étudié le taux d'implantation en fonction de l'IMC après TEC. Quatre-cent-soixante-et-une patientes avaient été réparties en 4 groupes en fonction de leur IMC selon la classification OMS. Il n'y avait pas de corrélation entre le taux d'implantation et les différents groupes d'IMC. L'obésité ne semblait pas impacter le taux de grossesses cliniques, de grossesses évolutives, de naissances vivantes et de fausses couches. Afin de limiter un certain nombre de biais, toutes les patientes bénéficiaient d'un même protocole de TEC comprenant des traitements classiquement utilisés telles que l'estrogène et la progestérone (33). En revanche, l'utilisation systématique d'aspirine, de doxycycline et de méthylprednisone ne correspond pas aux pratiques de routine,

puisque'il s'agit de traitement n'ayant pas prouvé leur efficacité (34). De plus, cette étude manquait de puissance à cause des effectifs trop réduits des patientes obèses (n=59) et des patientes en sous poids (n=8), ne permettant pas de tirer de conclusions définitives.

Au total, dans notre étude et celle d'Insogna et al. il n'existait pas moins de naissances vivantes chez les patientes obèses par rapport aux patientes de poids normal après TEC. Cette donnée va à l'encontre des études portant sur les TEF. En effet, plusieurs études dont une méta-analyse récente de 49 études de FIV+/- ICSI avec TEF concluait à un impact négatif de l'obésité sur le taux de naissances vivantes par rapport aux patientes de poids normal (OR 0.81, 95% IC 0.74-0.89, $p < 0.00001$) (18).

Devant cette discordance des résultats entre les TEC et les TEF chez les patientes obèses, il est légitime de se demander si la réalisation d'un TEC chez les patientes obèses permettrait d'améliorer les résultats. La réalisation d'une étude prospective randomisée serait souhaitable afin de confirmer ou non cette hypothèse.

III. Autres résultats

Dans notre étude, 11,2% des patientes étaient obèses, ce qui concorde avec la proportion de patientes obèses en âge de procréer retrouvée par l'étude Obépi de 2012 (6). Notre échantillon était représentatif de la population générale. Les caractéristiques initiales des patients étaient comparables entre les deux groupes sur la quasi-totalité des critères étudiés. Chez la patiente : l'âge, la taille et le statut tabagique étaient comparables. L'âge et le statut tabagique étaient aussi comparables chez le conjoint ainsi que le type d'infertilité du couple. Il existait une différence significative entre les deux groupes sur le taux d'AMH. Les patientes obèses avaient un taux d'AMH significativement plus élevé que les patientes ayant un IMC dans la norme (5,9 ng/ml +/- 5,2 versus 4,8 ng/ml +/- 4,1 ; $p < 0,0002$).

Il est actuellement admis que le taux d'AMH est plus élevé chez les patientes ayant un SOPK. Cela s'explique par une augmentation du nombre des follicules antraux ainsi qu'une sécrétion et une expression d'AMH plus importante des cellules de la granulosa (35). Or, le SOPK est associé dans 2/3 des cas à un surpoids ou une obésité. Ces données pourraient, dans notre étude, être une hypothèse pour justifier d'un taux d'AMH plus élevé dans le groupe des patientes obèses. Malheureusement, il n'a pas été possible de distinguer les étiologies

d'infertilité et donc la proportion des patientes atteintes de SOPK. Par ailleurs, la corrélation entre l'AMH et l'IMC a été étudié par Lefebvre et al. en 2017 dans une étude réalisée chez 691 femmes âgées de 18 à 35 ans dont 554 étaient atteintes d'un SOPK. Les 137 patientes restantes constituaient le groupe contrôle. Dans le groupe des patientes ayant un SOPK, la concentration sérique d'AMH était significativement plus basse chez les patientes en surpoids et obèses par rapport aux patientes ayant un poids normal. Il existait donc une faible corrélation négative entre la concentration d'AMH et l'IMC chez des patientes ayant un SOPK (36). Par conséquent, dans notre étude il était difficile d'expliquer la différence du taux d'AMH entre les deux groupes.

En ce qui concernait les cycles de TEC, la durée du traitement substitutif par estrogénothérapie était comparable entre les deux groupes. L'ensemble des TEC étaient réalisés à l'issue d'un cycle artificiel où la patiente bénéficiait d'un traitement hormonal par estrogène permettant l'obtention d'un endomètre adéquat pour la réalisation du transfert embryonnaire. Les résultats de notre étude ne sont en aucun cas transposable aux TEC réalisés à la suite de protocole dit « stimulé » ou « naturel ».

Le transfert de(s) l'embryon(s) congelé(s) était programmé lorsque l'épaisseur endométriale était supérieure ou égal à 6 mm en échographie endovaginale. Dans notre série, l'endomètre des patientes obèses étaient statistiquement plus épais que celui des patientes de poids normal (8,7 mm +/- 1,8 versus 8,1 mm +/-1,6 ; p=0,0001). Nos résultats sont en accord avec l'étude de Crosby et al. de 2018 portant sur 464 cycles de TEC. Leurs résultats indiquaient que l'IMC était modestement corrélé à l'épaisseur de l'endomètre, notamment chez les femmes appartenant aux catégories d'IMC les plus élevées. Cependant l'étude incluait seulement des patientes ayant un IMC < 32 kg/m² en accord avec leur politique de service. Par conséquent, l'étude ne prenait en compte qu'un nombre restreint de patientes en obésité (n=17). En revanche, après ajustement des facteurs de confusion (l'âge et l'IMC de la patiente, l'aspect de l'endomètre, la qualité embryonnaire), aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre l'épaisseur de l'endomètre et les issues de grossesses (taux d'implantation, de grossesses cliniques, de naissances vivantes) (37).

Chez les patientes obèses, il existe un climat d'hyper estrogénie secondaire à l'aromatisation des androgènes en estrogènes. L'endomètre étant un tissu hormonosensible, ce climat associé à un traitement hormonal substitutif par estrogène pourrait expliquer un endomètre plus épais chez les patientes obèses.

En revanche, plusieurs études ne retrouvaient pas de corrélation entre l'épaisseur de l'endomètre et l'IMC, lors des cycles de FIV+/-ICSI avec TEF (38) (39) (40). Une hétérogénéité des populations et des bornes d'IMC différentes entre les études pourraient expliquer ces résultats.

Dans notre étude, concernant la qualité embryonnaire, la proportion des embryons qualifiés de TOP, GOOD et LOW était comparable entre les patientes obèses et les patientes de un poids normal. Cette répartition en 3 groupes des embryons tenait compte de la classification des blastocystes de Gardner et Schoolcraft. La qualité embryonnaire n'était donc pas impactée par l'obésité.

IV. Forces et faiblesses de l'étude

La première limite était le caractère rétrospectif de notre étude et les potentiels biais inhérents à cette méthodologie.

La deuxième concernait la méthodologie du recueil pondéral des patientes. Au cours de la consultation d'infertilité, la réalisation d'une pesée était classiquement réalisée. Cependant dans un certain nombre de cas, il était possible que le recueil ait été seulement déclaratif. Les individus ont tendance à sous-estimer leur poids et surestimer leur taille, expliquant un potentiel biais de mesure par sous-estimation de l'IMC et menant à des erreurs de classifications au sein des catégories d'IMC. De plus, dans notre étude, nous avons calculé l'IMC de chaque patiente via une formule connue (kg/m^2), reproductible et utilisée dans la classification de l'OMS. Bien que l'IMC permet d'évaluer et de suivre l'évolution de l'excès de graisse corporelle dans la population, celui-ci ne prend pas en compte la distribution des graisses abdominales. En effet, notre étude, n'a pas pris en compte des données anthropométriques comme le tour de taille et la mesure du ratio tour de taille sur taille qui semblerait être un meilleur reflet de l'obésité abdominale et un meilleur facteur prédictif d'évaluation des risques cardiovasculaires (41). De plus, nous n'avons pas pris en compte les marqueurs d'insulino-résistance pouvant être présent chez les patientes obèses.

Une troisième limite concernait l'estimation de la qualité embryonnaire. Notre étude a inclus seulement les TEC au stade de blastocyste. Entre J4 et J6, la classification de Gardner et Schoolcraft donne une idée précise de sa qualité, en appréciant la qualité du développement du

blastocœle, du trophoctoderme et du bouton embryonnaire. Bien que cette classification soit couramment utilisée par des biologistes et des techniciens expérimentés, il existe une part de subjectivité dans l'appréciation de la qualité embryonnaire.

Enfin, nous avons exclus les cycles débutés n'ayant pas abouti au transfert d'embryons congelés. Les principales raisons des annulations de cycles étaient l'obtention d'un endomètre inadéquat malgré un traitement substitutif bien conduit et l'apparition de métrorragies. Il pourrait être intéressant de comparer le taux d'annulation entre le groupe des patientes obèses et le groupe des patientes de poids normal afin de savoir si l'obésité impactait le taux d'annulation des cycles de TEC. Dans la littérature, concernant les cycles de FIV+/-ICSI, l'obésité semble augmenter la proportion des cycles annulés avant ponction ovocytaire (17).

La principale force de notre étude était la taille de l'échantillon. Au total, sur notre période d'étude, 2 253 TEC ont été inclus parmi lesquels 252 patientes obèses avec un IMC \geq 30 kg/m² et 1 415 patientes de poids normal ayant un IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m². L'étude Insogna et al. n'ayant pas retrouvé de résultat significatif justifiait leurs résultats par un manque de puissance. En effet, ont été inclus seulement 59 patientes obèses et 288 patientes de poids normal (33).

Le caractère mono centrique de notre étude était un autre point fort permettant d'assurer une reproductibilité des cycles à plusieurs niveaux. En ce qui concerne les embryons, l'estimation de la qualité embryonnaire était déterminée par une classification internationale. Les techniques de vitrification et de dévitrification suivaient des protocoles prédéfinis dans le centre et réalisés au sein d'un même laboratoire par des techniciens et biologistes expérimentés. En ce qui concerne les protocoles de TEC, ils étaient uniformisés. Le suivi échographique était réalisé par la même équipe médicale entraînée. Ce caractère mono centrique permettait ainsi de limiter les biais de mesure et d'assurer une homogénéité de l'échantillon d'étude.

V. Explications physiopathologiques

Les issues péjoratives en FIV chez les patientes obèses peuvent s'expliquer par une altération de la qualité endométriale. La distinction entre un problème ovocytaire et un problème endométriale chez les patientes obèses n'est pas simple. Afin d'étudier

spécifiquement l'endomètre, l'utilisation du don d'ovocytes est un modèle idéal à condition que les donneuses aient un poids normal. Bellver et al. avaient analysés 9 587 cycles de FIV de femmes bénéficiant de dons d'ovocytes issus de donneuses jeunes (entre 18 et 35 ans) et de poids normal (IMC <25kg/m²). Les taux d'implantation, de grossesses et de naissances vivantes diminuaient avec l'augmentation de l'IMC des patientes receveuses, évoquant plus une anomalie de réceptivité utérine que de qualité ovocytaire et embryonnaire (31). Possiblement, l'hyperestrogénie chez les obèses (par aromatisation des androgènes en estrogènes au sein du tissu adipeux) entraînerait des modifications de maturation de l'endomètre rendant impropre la nidation embryonnaire. Une autre étude de Bellver et al (42) a recherché des anomalies du transcriptome au niveau endométrial chez des patientes durant la fenêtre d'implantation embryonnaire, via l'analyse de biopsies d'endomètre réalisées en phase lutéal. Les patientes étaient réparties dans différents groupes en fonction du type de cycle (naturel ou stimulé), de l'IMC (20-24,9 ou >30kg/m²), de la présence ou non d'une infertilité et enfin de la présence ou non d'un SOPK. Il s'avère qu'il existait des dysrégulations du transcriptome au niveau de l'endomètre plus important dans le groupe des patientes obèses, infertile et ayant un SOPK. Ces dysrégulations pourraient expliquer la moins bonne implantation embryonnaire chez ces patientes.

L'étude de Desolle en 2009 a étudié 450 TEC issus exclusivement de dons d'ovocytes. Il a déterminé trois facteurs ayant un impact négatif sur le taux de grossesses, indépendamment de l'âge de la receveuse : une épaisseur endométriale inférieure à 8mm, la présence d'une obésité chez la receveuse et l'utilisation d'un protocole analogue de la GnRH sur le cycle précédant le protocole de TEC. Dans la mesure où les données manquantes sur l'IMC concernaient 201 patientes et que l'étude n'incluait que 41 patientes obèses, ces résultats sont à interpréter avec prudence (43).

La leptine, hormone peptidique synthétisée par les adipocytes semble être un facteur incriminé dans le mécanisme d'implantation. Elle s'exprime au niveau de l'endomètre via des mécanismes autocrine et /ou paracrine. Une faible expression de la leptine au niveau de l'endomètre a été retrouvée chez des patientes en situation d'échecs d'implantation embryonnaire ou ayant des fausses couches. Cependant, dans une autre étude, une leptinémie élevée chez des patientes obèses et ayant un SOPK serait corrélée à une réduction de l'expression des canaux sodiques empêchant l'activation des voies de signalisation au niveau de l'endomètre (STAT3) et responsable d'une altération de la réceptivité utérine (44).

D'une manière plus globale, des études ont comparé les issues de grossesses des TEC avec ceux des TEF. Une récente méta analyse de 2018 montre que le taux de naissances et le taux de grossesses cliniques étaient significativement plus élevés après TEC qu'après TEF (4). Une seconde méta analyse a retrouvé un taux de naissances vivantes amélioré dans les TEC et ceux principalement pour les patientes ayant un risque de forte réponse à la stimulation ovarienne. La réalisation d'un TEF serait associée à des désavantages. En effet, la réalisation d'une stimulation de FIV entraînerait une altération de la réceptivité utérine. En fin de phase folliculaire et en début de phase lutéale, la concentration sanguine de progestérone s'élève et accélère la maturation endométriale. Un asynchronisme entre la maturité endométriale et l'âge embryonnaire conduit à un échec d'implantation. Or, une des étapes la plus importante qui conditionne le succès en reproduction est l'implantation embryonnaire. En réalisant des TEC, soit via un cycle naturel ou artificiel, il est plus aisé d'optimiser la réceptivité endométriale afin d'améliorer l'implantation (45).

Partant de l'idée que l'obésité impacterait la réceptivité utérine au même titre que la réalisation des TEF ; il est légitime de s'interroger sur la possibilité d'améliorer les issues en AMP chez les patientes obèses en réalisant des TEC. Cela permettrait d'améliorer la réceptivité utérine en limitant le double impact lié à l'hyperestrogénie (via l'obésité et via l'hyperstimulation contrôlée lors des TEF). L'obtention d'un environnement utérin favorable à l'implantation embryonnaire chez les patientes obèses permettrait peut-être d'obtenir des résultats au moins équivalents à ceux des patientes de poids normal.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'obésité est un problème majeur de santé publique responsable de nombreuses complications. Les personnes obèses étant plus à risque de pathologies cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques, ostéo articulaires, hépatobiliaires et cancérologique. Chez les femmes, l'obésité impacte la fertilité spontanée notamment par des mécanismes dysovulatoires, d'hyper androgénie et d'insulinorésistance. En AMP, les études de FIV+/- ICSI avec TEF retrouve un impact négatif de l'obésité féminine sur les issues de grossesses. Concernant les données après TEC, les résultats sont moins évidents. Dans notre étude, il n'existe aucun argument statistique en faveur d'une corrélation entre IMC et naissance vivante après TEC. Au vu de l'effectif et donc de la puissance de notre étude nous pouvons conclure à l'absence d'impact de l'IMC sur le taux de naissance vivante après un TEC. Nos résultats sont concordants avec ceux de la seule étude ayant analysé l'impact de l'IMC sur les issues de grossesses après TEC. Notre hypothèse est que le recours au TEC chez les patientes obèses améliorerait les issues en optimisant la réceptivité utérine.

Cependant la prise en charge initiale de l'obésité doit rester indispensable. Il faut préconiser une perte de poids chez les patientes infertiles. Chez ces femmes, une perte de poids secondaire à un régime ou à de l'exercice physique est associée à de meilleures chances de grossesses ainsi qu'à une tendance à l'amélioration du taux de naissances vivantes (46). La chirurgie bariatrique pourrait être une alternative permettant une perte de poids rapide et durable en cas d'obésité sévère. Il faut évidemment tenir compte de l'âge de la patiente ainsi que du délai nécessaire à respecter avant conception après une chirurgie bariatrique. Elle permettrait d'améliorer le déroulement de la stimulation, la qualité ovocytaire, embryonnaire ainsi que les taux de naissances vivantes (47).

ABSTRACT

TITLE

Female obesity does not impact live birth rate after frozen thawed blastocyst transfer

AUTHORS

Estelle Prost ¹, Thomas Fréour¹²³, Arnaud Reignier¹²³, Paul Barrière¹²³, Tiphaine Lefebvre¹²

¹ Service de biologie et médecine de la reproduction, CHU de Nantes, Nantes, France

² Faculté de médecine, Université de Nantes, France

³ Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie UMR 1064, INSERM, Université de Nantes, Nantes, France

KEYWORDS

Obesity; live birth rate; frozen thawed blastocyst transfer.

STUDY QUESTIONS

Does female obesity affect live birth rate after frozen-thawed blastocyst transfer ?

SUMMARY ANSWER

Live birth rate was not statistically different between obese and normal weight patients after frozen thawed blastocyst transfer.

WHAT IS KNOWN ALREADY

Obesity is a major and increasing health problem across the world, especially in women of reproductive age. It impacts spontaneous fertility and increases delay to conception. Although some studies yielded discordant results, most authors found that female obesity impacted negatively all assisted reproductive technology outcomes. Among them, pregnancy rate after fresh embryo transfer in IVF were generally found to be lower than in normal weight women, probably because of reduced uterine receptivity. Surprisingly, only one study evaluated the effects of female body mass index (BMI) on implantation rate after frozen thawed blastocyst transfer (FBT). The authors did not find any association between female BMI and FBT outcome.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION

This retrospective case control study was conducted in all consecutive frozen thawed autologous blastocyst transfer (FBT) cycles conducted between 2012 and 2017 in our center. FBT cycles in obese women (BMI \geq 30 kg/m²) were considered as cases (n=252), while FBT

cycles conducted in normal weight women (BMI=18.5-24.9 kg/m²) were considered as controls (n=1 415).

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS

This study was conducted in a single University-based hospital. A total of 252 FBT cycles performed in obese women and 1 415 FBT cycles performed in normal weight women were included in the analysis. In all cycles, endometrial preparation was based on hormonal replacement therapy. Vaginal progesterone was started when endometrial thickness was ≥ 6 mm. Blastocyst transfer was performed after 7 days of progesterone administration. One or 2 blastocysts were transferred after discussion with medical staff according to patients history, desire and eventual medical restrictions. If pregnancy test was positive, hormone replacement was continued during three months. Descriptive analysis of both groups, followed by univariate and multivariate analysis was performed.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE

Both female and male age and smoking status, and type of infertility were comparable in both groups (obese and normal weight). Anti mullerian hormone level was statistically higher in obese women than in normal weight women ($5,9\pm 5,2\mu\text{g/L}$ vs $4,8\pm 4,1\mu\text{g/L}$, $p<0,0002$). Concerning FBT cycles, the duration of hormonal treatment, the stage and number of embryos used for transfer were comparable between both groups. Mean endometrium thickness was significantly higher in obese than in normal weight group ($8,7\pm 1,8\text{mm}$ vs $8,1\pm 1,6\text{mm}$, $p<0,0001$). Concerning FBT cycle outcome, live birth rate was comparable in obese and in normal weight groups (19,05% vs 20,35% respectively, $p=\text{NS}$). The implantation rate (18,9% vs 19,04% respectively) and clinical pregnancy rate (21,83 vs 22,05%) were also comparable between two groups.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION

Patient's weight data may have been declarative in some cases. The anthropometric parameters such as hips waist ratio were not used. Polycystic ovarian syndrome status was not systematically available and was not included in the analysis. Neither FBT cycles after ovarian stimulation nor natural cycle were included.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS

Our study showed that live birth rate after frozen thawed blastocyst transfer was not statistically different in obese and in normal weight women. Although this needs confirmation, this suggests that the impairment of uterine receptivity observed in obese women might be associated with ovarian stimulation and its hormonal perturbations.

STUDY FUNDING/ COMPETING INTEREST : none

TRIAL REGISTRATION NUMBER : not applicable

BIBLIOGRAPHIE

1. Pereira N, Rosenwaks Z. A fresh(er) perspective on frozen embryo transfers. *Fertil Steril*. 2016;106(2):257–8.
2. The European IVF-monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017;32(10):1957–73.
3. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 30]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011184.pub2>
4. Zhang W, Xiao X, Zhang J, Wang W, Wu J, Peng L, et al. Clinical outcomes of frozen embryo versus fresh embryo transfer following in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(2):259–72.
5. Obésité et surpoids [Internet]. World Health Organization. [cited 2018 Oct 24]. Available from: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. obepi_2012.pdf [Internet]. [cited 2019 Mar 4]. Available from: http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf
7. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body Mass Index and Ovulatory Infertility: *Epidemiology*. 1994;5(2):247–50.
8. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(1):171–7.
9. Hassan MA., Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*. 2004;81(2):384–92.
10. Haslam DW, James WPT. Obesity. *The Lancet*. 2005;366(9492):1197–209.

11. Kasum M, Orešković S, Čehić E, Lila A, Ejubović E, Soldo D. The role of female obesity on *in vitro* fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(3):184–8.
12. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2006;22(2):414–20.
13. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007;23(2):324–8.
14. Metwally M, Ong K, Ledger W, Li T. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril*. 2008;90(3):714–26.
15. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *REPRODUCTION*. 2010;140(3):347–64.
16. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 2010;25(1):253–64.
17. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4):421–39.
18. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health [Internet]*. 2018 Dec [cited 2019 Jan 15];15(1). Available from: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-018-0481-z>
19. Egan B, Racowsky C, Hornstein MD, Martin R, Tsen LC. Anesthetic impact of body mass index in patients undergoing assisted reproductive technologies. *J Clin Anesth*. 2008;20(5):356–63.

20. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1742–50.
21. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2016;105(3):663–9.
22. Veleva Z, Tiitinen A, Vilksa S, Hyden-Granskog C, Tomas C, Martikainen H, et al. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Hum Reprod*. 2008;23(4):878–84.
23. Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, Louden ED, Schaffer JE, Moley KH. Diet-Induced Obesity Model: Abnormal Oocytes and Persistent Growth Abnormalities in the Offspring. *Endocrinology*. 2010;151(8):4039–46.
24. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese Women Exhibit Differences in Ovarian Metabolites, Hormones, and Gene Expression Compared with Moderate-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533–40.
25. Niu Z, Lin N, Gu R, Sun Y, Feng Y. Associations Between Insulin Resistance, Free Fatty Acids, and Oocyte Quality in Polycystic Ovary Syndrome During In Vitro Fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):E2269–76.
26. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Lanzendorf SE, Ratts VS, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1970–4.
27. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2015;30(1):122–32.
28. Luke B, Brown MB, Missmer SA, Bukulmez O, Leach R, Stern JE. The effect of increasing obesity on the response to and outcome of assisted reproductive technology: a national study. *Fertil Steril*. 2011;96(4):820–5.

29. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1315–26.
30. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2720–7.
31. Bellver J, Pellicer A, García-Velasco JA, Ballesteros A, Remohí J, Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril.* 2013;100(4):1050-1058.e2.
32. Russo M, Ates S, Shaulov T, Dahan MH. Morbid obesity and pregnancy outcomes after single blastocyst transfer: a retrospective, North American study. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(4):451–7.
33. Insogna IG, Lee MS, Reimers RM, Toth TL. Neutral effect of body mass index on implantation rate after frozen-thawed blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2017;108(5):770-776.e1.
34. Motteram C, Vollenhoven B, Hope N, Osianlis T, Rombauts LJ. Live birth rates after combined adjuvant therapy in IVF–ICSI cycles: a matched case-control study. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(4):340–8.
35. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated Serum Level of Anti-Müllerian Hormone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to the Ovarian Follicle Excess and to the Follicular Arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5957–62.
36. Lefebvre T, Dumont A, Pigny P, Dewailly D. Effect of obesity and its related metabolic factors on serum anti-Müllerian hormone concentrations in women with and without polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(3):325–30.
37. Crosby D, O’Brien Y, Glover L, Martyn F, Wingfield M. Influence of body mass index on the relationship between endometrial thickness and pregnancy outcome in single blastocyst frozen embryo transfer cycles. *Hum Fertil.* 2018;1–6.

38. Zeng X, Pang H, Li X, Luo S, Jin S, Li S. Impact of obesity on endometrial blood flow in women without polycystic ovarian syndrome during intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11(1):57.
39. Ku SY, Kim SD, Jee BC, Suh CS, Choi YM, Kim JG, et al. Clinical Efficacy of Body Mass Index as Predictor of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Outcomes. *J Korean Med Sci.* 2006;21(2):300.
40. Sathya A, Balasubramanyam S, Gupta S, Verma T. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women. *J Hum Reprod Sci.* 2010;3(3):135.
41. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis: Waist-to-height ratio as a screening tool. *Obes Rev.* 2012;13(3):275–86.
42. Bellver J, Martínez-Conejero JA, Labarta E, Alamá P, Melo MAB, Remohí J, et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2335-2341.e8.
43. Dessolle L, Darai E, Cornet D, Rouzier R, Coutant C, Mandelbaum J, et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3082–9.
44. Catteau A, Caillon H, Barrière P, Denis MG, Masson D, Fréour T. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. *Hum Reprod Update.* 2016;22(3):320–41.
45. Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;99(1):156–62.
46. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):681–705.

47. Milone M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Manigrasso M, Elmore U, De Palma GD, et al. Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women? *Obes Surg.* 2017;27(8):2106–12.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Professeur Paul BARRIERE

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Docteur Tiphaine LEFEBVRE

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : PROST

PRENOM : Estelle

Titre de Thèse : Impact de l'obésité féminine sur le taux de naissances vivantes après transfert d'embryons congelés (TEC).

RESUME

L'obésité est un problème majeur de santé publique qui diminue la fertilité spontanée des femmes en âge de procréer. Il existe un impact négatif de l'obésité sur les issues de grossesses après fécondation in vitro (FIV) +/- injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) et transfert d'embryons frais (TEF). L'objectif de notre étude était de déterminer si l'obésité féminine pouvait impacter les taux de naissances vivantes après la réalisation de TEC. Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, portant sur 2 253 TEC. Il n'existait pas de différence significative des taux de naissances vivantes, des taux de grossesses cliniques et du taux d'implantation après TEC entre les patientes obèses (n=252) et celles de poids normal (n=1 415). L'analyse univariée et la modélisation multivariée ne retrouvait aucun impact de l'IMC sur la survenue d'une naissance vivante après TEC. L'obésité, tout comme la réalisation de TEF altèreraient la réceptivité utérine. Notre hypothèse est que le recours au TEC chez les patientes obèses améliorerait les issues de grossesses en optimisant la réceptivité utérine et donc l'implantation embryonnaire.

MOTS-CLES

OBESITE
TAUX DE NAISSANCES VIVANTES
TRANSFERT D'EMBRYONS CONGELES
INDEX DE MASSE CORPORELLE
RECEPTIVITE UTERINE