



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de la prise en charge nutritionnelle chez des patientes obèses et en
surpoids en parcours d'infertilité**

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2014 à 16 heures
au Pôle Formation

Par Claire PARENT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe DERUELLE

Madame le Docteur Marie PIGEYRE

Madame le Docteur Patricia THOMAS

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Sophie JONARD-CATTEAU

Avertissement

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

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	2
INTRODUCTION	3
MATERIEL ET METHODES	6
1 – Population	6
2 – Bilan initial des patientes	8
3 – Bilan des conjoints	9
4 – Consultation nutritionnelle	9
5 – Stimulation ovarienne	11
6 – Variables de l'étude	12
7 – Recueil de données	14
8 – Analyses statistiques	14
RESULTATS	15
1 – Profil de la population prise en charge en consultation nutritionnelle	15
2 – Evaluation de la prise en charge nutritionnelle	18
3 – Evaluation du retentissement de la prise en charge nutritionnelle sur la fertilité	21
4 – Impact sur la grossesse	27
DISCUSSION	29
CONCLUSION	40
BIBLIOGRAPHIE	41

LISTE DES ABREVIATIONS

AMH :	Hormone Anti-Müllerienne
AMP :	Assistance Médicale à la Procréation
FCS :	Fausse-Couche Spontanée
FSH :	Follicle Stimulation Hormone
GnRH :	Gonadotropin Releasing Hormone
HDL-cholestérol :	High Density Lipoprotein - cholesterol
LDL-cholestérol :	Low Density Lipoprotein - cholesterol
LH :	Luteinizing Hormone
OATS :	Oligo-asthéo-tératozoospermie
PAD :	Pression Artérielle Diastolique
PAS :	Pression Artérielle Systolique
SBP :	Sex steroid Binding Protein
SDHEA :	Sulfate de Déhydroépiandrostérone
TCA :	Troubles du Comportement Alimentaire
TEC :	Transfert d'Embryons Congelés
TEF :	Transfert d'Embryons Frais
TSH :	Thyroid Stimulating Hormone

INTRODUCTION

L'obésité est un phénomène mondial en pleine croissance.

Définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m², elle concerne aujourd'hui plus de 500 millions de personnes dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En France, la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes, et depuis 2000, la prévalence de l'obésité féminine s'est accrue de 57%, d'après l'étude Obépi-Roche 2012 (1). Le Nord-Pas-de-Calais est la première région de France touchée avec 21,3% des adultes concernés, dont une part importante de femmes en âge de procréer.

L'obésité est une maladie caractérisée par un excès de tissu adipeux entraînant un excès de poids. L'OMS a défini l'IMC comme le standard pour évaluer les risques liés au surpoids chez l'adulte, et son calcul permet de classer l'excès de poids en quatre catégories, du surpoids (IMC < 25kg/m²) à l'obésité grade 3 (IMC > 40kg/m²). Cette valeur est surtout utile pour identifier des groupes à risque de morbi-mortalité. L'obésité est en effet associée à des complications médicales, telles que le diabète, les maladies cardio-vasculaires et certains cancers ; elle impacte ainsi la morbidité et la qualité de vie des personnes touchées, et constitue une source d'inégalité sociale de santé.

A ce titre, l'obésité est considérée comme un problème de santé publique, pour lequel le ministère de la Santé a élaboré un plan obésité 2010-2013 visant à dépister et à limiter cette épidémie. La Haute autorité de santé (HAS) a quant à elle publié des recommandations de prise en charge de cette maladie.

Sur le plan gynécologique, l'obésité et le surpoids sont impliqués dans l'infertilité par des troubles ovulatoires, une aggravation des symptômes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), une augmentation du risque de fausses couches spontanées, une diminution de la qualité ovocytaire et une altération de la réceptivité endométriale (2)(3). Parallèlement, sur le plan obstétrical, l'obésité est associée à un risque accru de complications, de type diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, prééclampsie, macrosomie fœtale, hémorragie de la délivrance, et à une augmentation du nombre de déclenchements du travail et d'accouchements par césarienne (4)(5). En infertilité, l'obésité est surtout responsable d'une stimulation ovarienne difficile et de ponctions ovariennes compliquées.

Devant l'ensemble des complications gynécologiques et obstétricales liées à l'obésité et au surpoids, il est recommandé de favoriser la perte de poids des patientes en situation d'infertilité avant la mise en route d'une grossesse.

Aucune recommandation quant à la limite de poids à atteindre avant de débiter les traitements d'infertilité n'existe à ce jour. Le poids minimum requis est donc variable selon le lieu de prise en charge.

Au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, la politique choisie est de débiter les traitements de stimulation ovarienne à partir d'un seuil d'IMC inférieur à 35 kg/m².

Compte-tenu de la fréquence de l'obésité dans la population suivie au CHRU de Lille, une consultation nutritionnelle spécifique a été créée en 2008 au sein du service de Médecine de la Reproduction, afin d'y adresser les patientes suivies en infertilité. Nous souhaitons par cette étude évaluer l'intérêt de cette consultation.

Notre étude poursuit plusieurs objectifs :

- définir le profil de la population prise en charge dans notre consultation nutritionnelle,
- évaluer l'efficacité de la prise en charge nutritionnelle sur la perte de poids,
- évaluer le retentissement de la prise en charge nutritionnelle sur le traitement de l'infertilité et le nombre de grossesses dans la population obèse et en surpoids, comparée à un groupe contrôle

MATERIEL ET METHODES

Nous avons conduit une étude rétrospective incluant toutes les patientes en parcours d'infertilité convoquées à une première consultation nutritionnelle dans le service de Médecine de la Reproduction du CHRU de Lille, entre le 1^{er} septembre 2010 et le 30 septembre 2011.

1 – Population

93 patientes ont eu un premier rendez-vous en consultation nutritionnelle à l'hôpital Jeanne de Flandre entre le 1^{er} septembre 2010 et le 30 septembre 2011, et ont été suivies jusqu'au 28 février 2014. La durée de suivi est donc entre 2 ans et 3 ans.

Les patientes prenaient rendez-vous à la demande de leur médecin référent en AMP.

Parmi ces 93 patientes, 78 patientes présentant un désir de grossesse et ayant bénéficié d'un bilan initial d'infertilité à l'hôpital de jour de gynécologie endocrinienne ont été incluses dans le groupe à IMC augmenté.

Nous avons donc exclu :

- 6 patientes ayant interrompu leur suivi avant le bilan d'infertilité,
- 3 patientes ayant eu une grossesse spontanée avant le bilan d'infertilité,
- 4 patientes ayant consulté pour bilan d'hyperandrogénie sans désir de grossesse,
- 1 patiente ayant une insuffisance ovarienne primaire prématurée,
- 1 patiente en parcours de don d'ovocytes.

Parallèlement, nous avons souhaité constituer un groupe de femmes de poids normal, pour ensuite les comparer à la population à IMC augmenté. Nous avons ainsi constitué un groupe contrôle, à partir de la base de données de toutes les patientes admises en hôpital de jour de gynécologie endocrinienne.

Les critères d'inclusion du groupe contrôle étaient :

- Un bilan d'infertilité réalisé à l'hôpital de jour de gynécologie endocrinienne entre le 1^{er} septembre 2010 et le 31 septembre 2011,
- Un IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m²,
- Un bilan d'infertilité retrouvant une étiologie masculine, tubaire, ovulatoire (SOPK) ou idiopathique.

Étaient exclues du groupe contrôle les patientes présentant :

- Une pathologie endométriosique (endométriome ovarienne, endométriome pelvien profond),
- Une baisse de réserve ovarienne ou une insuffisance ovarienne primaire prématurée,
- Une pathologie annexielle (kyste, ovariectomie) ou utérine (malformation, polype endométrial, myome),
- Une infertilité d'origine centrale (hyperprolactinémie, hypogonadisme hypogonadotrope, anovulation hypothalamique fonctionnelle).

Au total, 119 patientes répondant aux critères ont été incluses dans le groupe contrôle.

2 – Bilan initial des patientes

Les patientes, témoins et en surpoids ou obèses, ont toutes bénéficié d'un bilan d'infertilité initial réalisé dans le service de gynécologie endocrinienne.

Ce bilan, réalisé entre J2 et J5 du cycle, consiste en un bilan hormonal et une échographie pelvienne réalisée par voie vaginale.

Le bilan hormonal complet comprend un dosage d'estradiol, LH, FSH, AMH, testostérone libre, androsténone, SDHEA, prolactine, 17-OH progestérone, TSH.

L'échographie pelvienne permet une mesure des surfaces ovariennes et un comptage des follicules antraux (CFA).

Les patientes étaient reçues à l'hôpital de jour et bénéficiaient également d'un bilan métabolique : glycémie à jeun, glycémie à 2 heures après l'ingestion de 75 grammes de glucose (pour les IMC > 30kg/m², ou IMC > 28 kg/m² avec antécédent de diabète gestationnel, ou diabète de type 2 au 1^{er} degré), insulinémie, SBP, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et triglycérides.

Le passage en hôpital de jour permettait la mesure correcte du poids initial, de la taille et du tour de taille. L'interrogatoire recherchait les antécédents familiaux et personnels des patientes, la durée des cycles en dehors de la prise de traitement, le rang et la durée d'infertilité, le tabagisme et la présence ou non de troubles du comportement alimentaire. L'examen clinique recherchait des signes d'hyperandrogénie (acné, hirsutisme, alopecie androgénique) et permettait la mesure du score de Ferriman et Galway, qui signe un hirsutisme lorsqu'il est supérieur ou égal à 6.

Parallèlement, une hystérosalpingographie était réalisée par un radiologue du choix de la patiente.

3 – Bilan des conjoints

Les conjoints bénéficiaient d'un spermogramme réalisé au CHRU ou dans un laboratoire agréé. A l'issue de ce spermogramme, les conjoints ont été répartis en quatre catégories, selon les résultats du spermogramme : normal, altérations modérées, altérations majeures et azoospermie.

4 – Consultation nutritionnelle

Les patientes étaient adressées à la consultation nutritionnelle par le médecin prenant en charge leur infertilité.

Le suivi nutritionnel était conforme aux recommandations de prise en charge de l'obésité, établies par l'HAS en 2011 (6)

La première consultation de nutrition consistait donc à retracer l'histoire pondérale, à évaluer l'activité physique et les occupations sédentaires et à étudier les habitudes et les apports alimentaires. Après la prise des mesures anthropométriques, le médecin nutritionniste établissait avec le patient un objectif de réduction pondérale réaliste, et élaborait une stratégie de prise en charge afin de parvenir à cet objectif. Dans notre cas, l'objectif pondéral était celui correspondant à un IMC de 35kg/m², ou inférieur.

Devant les différents profils de patientes, un régime personnalisé était mis en place. Les patientes bénéficiaient d'un équilibre alimentaire, consistant en une éducation

diététique, des conseils pour modifier les habitudes alimentaires et augmenter l'activité physique, et un travail sur la sensation de faim et de satiété.

Cet équilibre alimentaire était associé - ou non - à une ou plusieurs autres stratégies nutritionnelles :

- approche psychologique et prise en charge cognitivo-comportementale : adaptées aux patientes présentant des troubles du comportement alimentaire, de type compulsions, grignotages, alimentation émotionnelle, hyperphagie ou boulimie,
- diète protéinée : régime hyperprotéiné de quatre semaines, avec réintroduction progressive des féculents, adapté aux patientes nécessitant une perte de poids rapide. Ce régime était plutôt proposé aux patientes proches de la limite d'âge de prise en charge en AMP, ou avant une dernière tentative de stimulation ovarienne,
- cure de rééducation nutritionnelle : prise en charge multidisciplinaire (diététique, psychologique, activité physique) pour une période de trois semaines en hospitalisation complète, au sein d'un groupe de patients,
- ballon intragastrique : cette méthode est réalisée par fibroscopie, pour une durée de pose de six à douze mois, et est proposée pour une perte de poids rapide,
- association Rest'O : cette association créée par le professeur Romon prend en charge les patientes obèses près de leur domicile, au sein d'un groupe de patients,
- metformine : cet antidiabétique oral, de la classe des biguanides, peut être proposé aux patientes présentant une insulino-résistance associée à un SOPK, et aux patientes dont l'hyperglycémie provoquée per os (HPO) est

pathologique (glycémie supérieure à 1,4 g/l à 2 heures). La posologie initiale est de 500mg x 3 par jour,

- chirurgie bariatrique : selon les recommandations de l'HAS, ce traitement est réservé aux patientes répondant à plusieurs conditions : IMC > 40 kg/m², ou IMC > 35kg /m² associé à des comorbidités (diabète de type 2, syndrome d'apnée du sommeil, hypertension artérielle, maladie ostéo-articulaire sévère, stéatose hépatique non alcoolique), ou en échec dans la prise en charge nutritionnelle pendant six à douze mois.

Il est important de noter que ce type d'intervention nécessite un délai d'un an avant le geste chirurgical, et un délai de dix-huit mois minimum à respecter avant d'autoriser une grossesse. Cette précaution est en effet nécessaire en raison du risque de carences vitaminiques, et de malformations fœtales.

Cette alternative thérapeutique est donc plutôt à proposer aux femmes jeunes.

A la suite du bilan initial, les patientes étaient revues en consultation nutritionnelle tous les deux mois, si le médecin nutritionniste le jugeait nécessaire.

Lorsque l'objectif pondéral était atteint, les patientes pouvaient débuter les traitements de stimulation ovarienne, adaptés à l'étiologie de l'infertilité.

5 – Stimulation ovarienne

Les couples étaient pris en charge dans le service d'Assistance médicale à la procréation du CHRU de Lille.

Selon l'origine de l'infertilité, les couples pouvaient bénéficier de différents types de stimulation :

- Stimulation ovarienne simple, hors FIV (Fécondation in Vitro) : stimulation ovarienne par du citrate de clomiphène ou de faibles doses de gonadotrophines chez des couples présentant une infertilité d'origine ovulatoire, avec paramètres spermatiques normaux et intégrité des trompes et de l'utérus.
- Inséminations intra-utérines (IIU) : stimulation ovarienne par de faibles doses de gonadotrophines chez des couples présentant une infertilité idiopathique, une altération modérée du spermogramme, ou une infertilité d'origine cervicale.
- FIV et ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) : hyperstimulation ovarienne contrôlée, par protocole agoniste ou antagoniste de la GnRH, associée à des gonadotrophines chez des couples dont le bilan retrouve une infertilité tubaire, des altérations majeures du spermogramme, ou en échec de grossesse après des cycles d'inséminations intra-utérines.
- TEC (Transfert d'embryons congelés) : lorsque des embryons surnuméraires ont été cryopréservés, le transfert s'effectue en cycles naturels, en cycles artificiels ou en stimulation par gonadotrophines.

6 – Variables de l'étude

Le poids initial est celui recueilli lors de l'hôpital de jour de gynécologie endocrinienne.

Le poids obtenu après prise en charge nutritionnelle est celui noté par le médecin nutritionniste ou le médecin de la reproduction, avant stimulation ovarienne.

Une grossesse clinique est définie par la présence d'un sac gestationnel en échographie.

Une grossesse évolutive est définie par une évolution favorable après douze semaines d'aménorrhée.

Le SOPK est défini d'après les critères de Rotterdam, actualisés pour le CFA, avec deux critères parmi les trois suivants :

- CFA supérieur à 19 follicules par ovaire et/ou volume > 10 ml/ ovaire et /ou surface ovarienne > 5,5 cm²,
- Hyperandrogénie clinique et/ou biologique,
- Oligo- et/ou anovulation.

Le syndrome métabolique est défini par les critères de l'IDF 2009 (International Diabetes Federation), avec au moins trois des cinq critères suivants :

- Tour de taille > 80 cm,
- PAS > 130 mmHg et/ou PAD > 85 mmHg,
- Triglycérides > 1,5 g/l,
- HDL-cholestérol < 0,5 g/l,
- Glycémie à jeun supérieure à 1,0 g/l ou à 120 minutes (HPO) > 1,40 g/l ou diabète de type 2 avéré.

7 – Recueil de données

Nous avons effectué un recueil de données d'après le dossier médical des patientes.

Les données concernant le groupe contrôle ont été obtenues à partir de la base de données de patientes venues en hôpital de jour de gynécologie endocrinienne.

Concernant les patientes ayant eu un recours aux techniques de PMA de type insémination intra-utérine (IIU), fécondation in vitro (FIV) ou injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), les données ont été recueillies sur le logiciel Infofiv.

8 – Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS 22.0 pour Windows).

Selon la distribution normale ou non, les variables quantitatives ont été comparées par un test non paramétrique de Mann-Whitney, pour les variables discontinues, ou un test paramétrique de Student.

Les variables quantitatives appariées ont été comparées par un test de Wilcoxon.

Les variables quantitatives entre les 2 groupes ont été comparées par une corrélation de Spearman.

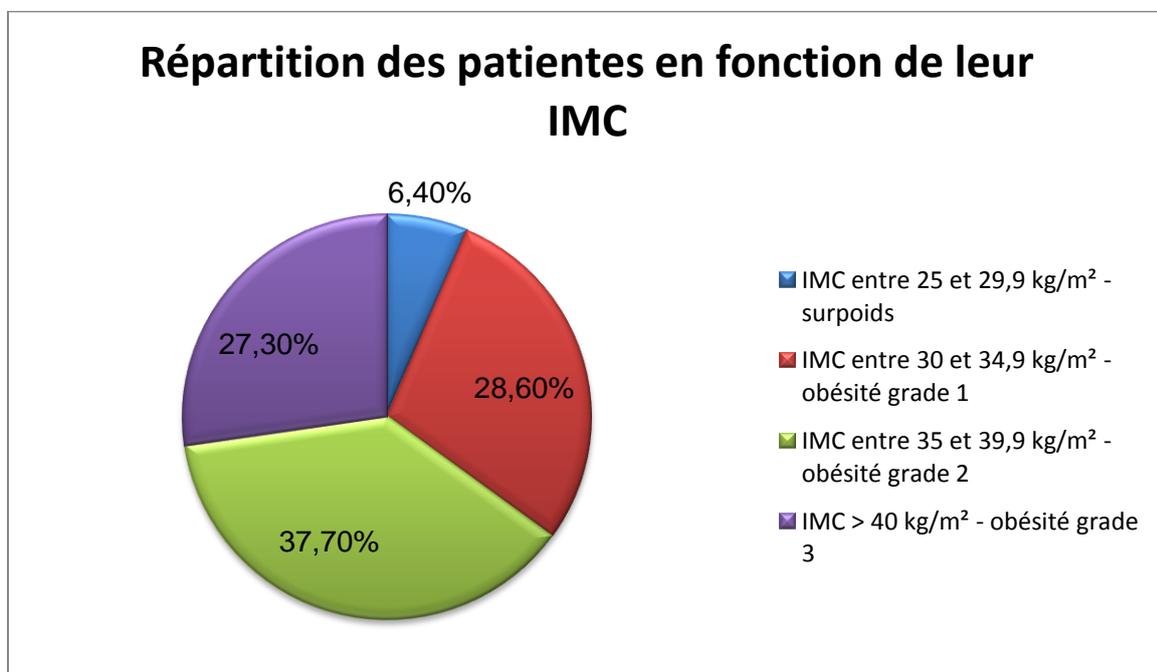
Le test du Chi-2 ou le test de Fisher Exact, selon les effectifs, ont été utilisés pour les variables qualitatives. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur de p inférieure à 0,05.

RESULTATS

1 – Profil de la population prise en charge en consultation nutritionnelle

78 patientes en surpoids ou obèses ont été adressées en consultation nutritionnelle au cours de leur parcours d'infertilité.

Diagramme 1 – Répartition des patientes en fonction de leur IMC



Les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques de ces patientes obèses et en surpoids ont été comparées à une population témoin de poids normal de 119 patientes, dont les résultats sont rapportés dans le tableau 1.

La population à IMC augmenté présentait une médiane de durée d'infertilité de 36 mois. Sur le plan obstétrical, 29,5% des patientes obèses et en surpoids avaient déjà été enceintes, et 17,9% avaient déjà un enfant avant la prise en charge.

Tableau 1 – Caractéristiques et comparaison de la population à IMC augmenté et de la population contrôle

	Population à IMC augmenté	Population contrôle	p
Nombre de patientes	78	119	
Âge*	30,5 [20-40]	28 [21-36]	0,035
Tabac	21,8% (n=17)	19,3% (n=23)	0,67
IMC (kg/m ²)*	37,72 [29,01-48,05]	21,77 [18,99-24,09]	< 0,001
Poids initial (kg)*	98,5 [75,7-136,1]	59 [47,9-70]	< 0,001
Poids minimum (kg)*	70 [50,4-101,7]	53 [40,8-65]	< 0,001
Poids maximum (kg)*	106 [78,2-142]	63,5 [51,85-80]	< 0,001
Tour de taille (TT)*	107,5 [87,3-140,9]	74 [65-87,2]	< 0,001
Score de FG*	0 [0-18,75]	0 [0-11]	0,047
Activité physique	41,0% (n=32)	53,8% (n=64)	0,08
TCA	52,6% (n=41)	10,1% (n=12)	< 0,001
<u>Durée des cycles</u>			
normaux : 28-35 jours	46,2% (n=36)	58,9% (n=70)	0,08
longs : 35-45 jours	12,8% (n=10)	20,2% (n=24)	0,18
spanioménorrhée	28,2% (n=22)	11,8% (n=14)	0,003
aménorrhée secondaire	12,8% (n=10)	8,4% (n=10)	0,31
SOPK	46,2% (n=36)	35,3% (n=42)	0,14
Estradiol (pg/ml)*	42,0 [19,0-75,7]	38,0 [21,8-60,5]	0,65
FSH (UI/l)	5,0 [3,2-6,8]	5,1 [3,4-7,6]	0,27
LH (UI/l)*	2,75 [1,3-7,24]	3,8 [1,9-11,3]	< 0,001
AMH (pmol/l)*	35,45 [8,33-116,6]	42,6 [11,15-150,9]	0,002
Testostérone libre (ng/ml)*	0,30 [0,09-0,74]	0,24[0,08-0,59]	0,008
Androstendione (ng/ml)*	1,46 [0,76-2,97]	1,65 [0,81-3,5]	0,087
SBP (nmol/l)*	26,9 [13,4-72,1]	57,0 [28,9-93,2]	< 0,001
Glycémie à jeun (g/l)*	0,89 [0,77-1,12]	0,82 [0,70-0,94]	< 0,001
Insulinémie (mUI/l)*	7,4 [3,4-18,9]	2,5 [0,7-5,0]	< 0,001
Cholestérol total (g/l)*	1,78 [1,25-2,51]	1,37 [1,75-2,17]	0,06
HDL-cholestérol (g/l)*	0,40 [0,26-0,60]	0,57 [0,39-0,82]	< 0,001
LDL-cholestérol (g/l)*	1,13 [0,73-1,71]	0,99 [0,64-1,43]	< 0,001
Triglycérides (g/l)*	0,99 [0,46-2,20]	0,60 [0,36-1,18]	< 0,001

*les résultats sont exprimés en médiane [5^{ème} percentile-95^{ème} percentile]

Sur le plan cardio-vasculaire, un syndrome métabolique a été diagnostiqué chez 35% des patientes avec IMC élevé. Par ailleurs, dans ce groupe à IMC élevé, elles étaient 5,1% à présenter une hypertension artérielle traitée, et 2,6% un diabète de type 2.

La population de femmes en surpoids et obèses est plus âgée que le groupe contrôle.

Logiquement, les mesures anthropométriques et les paramètres glucido-lipidiques sont augmentés dans la population à IMC augmenté.

La proportion de patientes SOPK est comparable entre les deux groupes. Malgré cela, on observe une AMH, une LH et un CFA diminués, et une augmentation de la testostérone libre, de l'hirsutisme et de l'oligo-spanioménorrhée dans le groupe de patientes en surpoids et obèses.

Il existe plus de patientes présentant des TCA dans la population avec IMC augmenté, puisque 52,6% de ces patientes en sont atteintes, se répartissant de la manière suivante :

- 31,2% de grignotages,
- 29,2% de troubles compulsifs,
- 18,8% d'hyperphagie,
- 12,5% d'alimentation émotionnelle,
- 8,3% de comportement boulimique.

- Etude du sous-groupe de patientes SOPK

Dans le groupe avec IMC augmenté, les patientes présentant un SOPK ont un poids moyen tendant à être supérieur aux patientes non SOPK (104,1kg vs 98,11kg) mais sans différence significative ($p = 0,08$)

En revanche, il est intéressant de remarquer qu'il existe une part plus importante de patientes présentant des TCA dans le groupe SOPK à IMC augmenté versus les patientes non SOPK ($p=0,049$).

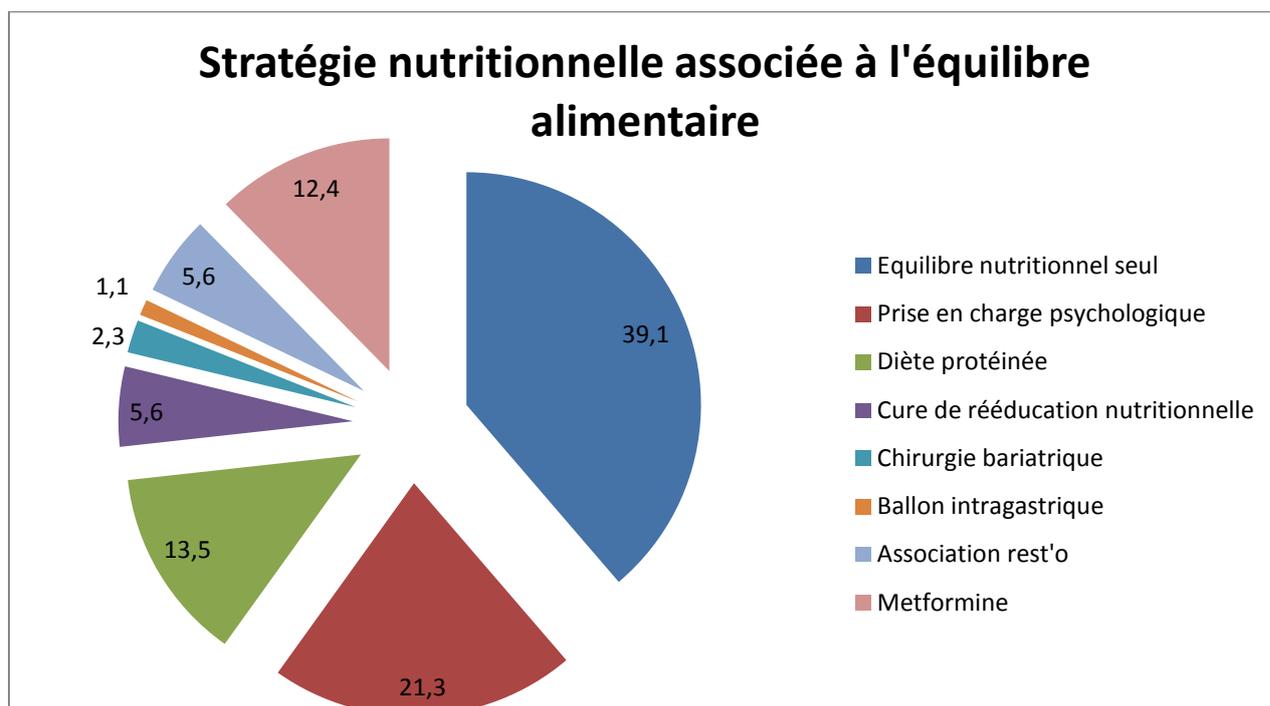
2 – Evaluation de la prise en charge nutritionnelle

Suite à la première consultation de nutrition, 69 sur 78 patientes ont été revues en nutrition et/ou en suivi d'AMP, et ont été suivies sur le plan pondéral. Chaque patiente a assisté en moyenne à 2 consultations, pour une durée de suivi nutritionnel moyen de 4,7 mois.

37 patientes ont assisté à une seule consultation nutritionnelle.

Les patientes recevaient des conseils pour l'équilibre alimentaire, associé à une autre stratégie nutritionnelle.

Diagramme 2 – Répartition des stratégies nutritionnelles



Au terme du suivi nutritionnel, on observe une diminution significative de l'IMC des patientes (tableau 2), sans pour autant que cette diminution soit liée à la durée du suivi ou au nombre de consultations effectuées.

Par ailleurs, si l'IMC initial est plus élevé, on remarque une augmentation du nombre de consultations effectuées ($p = 0,005$).

Tableau 2 – Comparaison de l'IMC avant et après prise en charge nutritionnelle

	Avant prise en charge nutritionnelle	Après prise en charge nutritionnelle	p
IMC moyen (kg/m ²)	37,5 (± 5,4)	35,6 (± 5,0)	< 0,001
Poids moyen (kg)	100,1 (± 18,6)	96 (± 18,1)	< 0,001

On retrouve chez 39,1% des patientes une perte de poids supérieure à 5% de leur poids initial, et chez 13% des patientes une perte de poids supérieure à 10% du

poids initial. Le pourcentage de perte de poids est d'autant plus important que l'IMC initial est élevé ($p = 0,02$). En revanche, on note que 13% des patientes ont un poids inchangé, et 17,4% ont pris du poids, malgré les conseils nutritionnels donnés.

En analysant les différentes stratégies de prise en charge nutritionnelle (tableau 3), la diète protéinée semble être la manière la plus fiable pour espérer perdre plus de 5% du poids initial.

Tableau 3 – Association entre perte de poids supérieure à 5% et stratégie de prise en charge nutritionnelle

	p
Equilibre alimentaire	0,44
Prise en charge psychologique	0,54
Diète protéinée	0,017
Cure de rééducation nutritionnelle	0,38
Ballon intragastrique	0,39
Association Rest'o	0,64
Metformine	0,74

Les effets de la chirurgie bariatrique n'ont pas pu être évalués, compte-tenu du faible nombre de patientes concernées, et du suivi assuré à l'hôpital Huriez, dans le service de chirurgie endocrinienne. Les patientes ont donc été considérées comme perdues de vue pour la consultation nutritionnelle, et le recul n'est pas suffisant pour les issues de grossesse.

Il existe une tendance entre l'augmentation de l'activité physique des patientes prises en charge et une perte de poids supérieure à 5% ($p = 0,074$).

En analyse de sous-groupes, la perte de poids n'est pas différente chez les patientes présentant un SOPK, un syndrome métabolique ou un TCA et les autres.

- Analyse du sous-groupe pouvant relever d'une indication chirurgicale

En isolant les patientes présentant un IMC supérieur à 40 kg/m², et les patientes présentant un IMC supérieur à 35 kg/m² avec un retentissement de type HTA ou diabète de type 2, non opérées, on compte 23 patientes pour lesquelles une indication chirurgicale aurait pu être posée, après correction d'éventuels TCA.

Dans ce groupe, 11 patientes présentaient un âge supérieur ou égal à 36 ans et/ou une AMH inférieure à 15 pmol/l. Ainsi, 12 patientes auraient donc pu se voir proposer une chirurgie bariatrique.

18 patientes sur ces 23 ont été revues après la consultation nutritionnelle, et ont eu une perte de poids moyenne de 6,86%, contre 2,84% chez les patientes sans indication chirurgicale ($p = 0,08$).

Dans ce sous-groupe de 23 patientes, 8 grossesses spontanées ont été obtenues après la perte de poids, avec 5 naissances vivantes.

Par ailleurs, 5 patientes ont pu bénéficier de stimulation ovarienne, dont 1 seule a obtenu une grossesse après stimulation par citrate de clomiphène.

3 – Evaluation du retentissement de la prise en charge nutritionnelle sur la fertilité

44 patientes sur les 78 ont pu bénéficier de stimulations ovariennes après leur perte de poids.

On note donc que 34 patientes n'ont pas été suivies en AMP pour les raisons suivantes :

- 17 patientes n'ont pas atteint l'objectif de poids fixé,
- 10 patientes ont eu une grossesse spontanée évolutive avant la prise en charge en AMP,
- 6 couples se sont séparés ou ont été perdus de vue,
- 1 patiente n'a pas été prise en charge pour baisse de la réserve ovarienne.

- Probabilité de grossesse et IMC

Plus l'IMC initial est élevé, plus la probabilité de grossesse clinique évolutive, d'accouchement et de naissance vivante est faible ($p = 0,005$; $p < 0,001$; $p < 0,001$)

- Grossesse spontanée

14 patientes ont présenté au total 16 grossesses spontanées, dont 12 grossesses uniques évolutives menées à terme. On note 2 fausses couches spontanées (FCS), 1 GEU et 1 IMG pour anomalie chromosomique.

Ces patientes présentaient une médiane d'IMC de 37,3 kg/m² [28,4-43,8].

Aucune relation n'a été trouvée entre grossesse spontanée et perte de poids de plus de 5% ou de plus de 10% chez ces patientes.

- Issue de PMA

44 patientes ont été stimulées pendant 154 cycles. Elles ont été comparées au groupe témoin, dans lequel 77 patientes ont été stimulées pendant 331 cycles (hors stimulation simple).

Les patientes ayant bénéficié de stimulations ovariennes avaient une médiane d'IMC de 33,4 kg/m² [28,7-41,6]. 14 patientes présentaient un IMC supérieur à 35 kg/m².

- Résultats en stimulations simples

Ce sous-groupe n'a pas été comparé au groupe témoin (pas de données dans Infofiv).

32 cycles ont été réalisés chez 8 patientes. Le taux de grossesse par cycle est de 21,8%, et le taux d'accouchement par cycle est de 15,6%.

Au total, 2 grossesses uniques et 2 grossesses gémellaires ont été menées à terme, soit 4 accouchements d'enfants vivants pour 8 couples.

- Résultats en IIU

12 patientes ont bénéficié de stimulations ovariennes avec IIU.

Les résultats figurent dans le tableau 4.

Il n'y a pas de différence concernant les taux de grossesse, les taux de FCS et les taux d'accouchement. En revanche, les doses moyennes de gonadotrophines sont plus importantes dans la population à IMC augmenté. Sur le plan obstétrical, on n'observe pas de différence des poids de naissance et du terme de l'accouchement.

Tableau 4 – Résultats comparatifs en IIU

	Population à IMC augmenté	Population témoin	p
Nombre de patientes	12	33	
Nombre de cycles/patiente	3,6	3,3	0,7
Âge moyen	30,4 (± 6,4)	30,1(± 4,0)	0,54
IMC moyen (kg/m ²)	32,6 (± 3,7)	22,1 (± 1,8)	<0,001
Doses moyennes de gonadotropines/cycle (UI)	1121,1 (± 1295,6)	550 (± 416,4)	0,007
Taux d'échec de stimulation/cycle	18,6% (n=8)	9,1%(n=10)	0,1
Taux de grossesse clinique/cycle	20,9% (n=9)	13,6% (n=15)	0,27
Taux de FCS/cycle	22,2% (n=2)	20% (n=3)	0,9
Taux d'accouchement/cycle	16,3% (n=7)	10,9% (n=12)	0,37
Terme moyen (SA)	39,6 (± 0,8)	38 (± 2,6)	0,09
Poids de naissance moyen (g)	3753 (± 573)	2946 (± 627)	0,078

Au total, le groupe à IMC augmenté a présenté 7 grossesses uniques évolutives avec 7 accouchements d'enfants vivants pour 12 couples.

Le groupe contrôle a présenté 10 grossesses uniques et 2 grossesses gémellaires évolutives, soit 12 accouchements d'enfants vivants, pour 33 couples.

Les doses de gonadotrophines sont significativement plus importantes dans le groupe à IMC augmenté, puisque l'on compte en moyenne 6886 UI par accouchement dans le groupe à IMC augmenté, contre 5041 UI par accouchement dans le groupe contrôle.

- Résultats en FIV/ICSI

Les caractéristiques des spermogrammes des conjoints étaient comparables entre les 2 groupes (tableau 5).

L'analyse des spermogrammes a été faite selon la classification de David modifiée.

Tableau 5 – Caractéristiques des spermogrammes des conjoints

	Groupe à IMC augmenté	Groupe contrôle	p
Nombre de conjoints	27	60	
Normal	25,9% (n=7)	26,7% (n=16)	0,6
Altéré	14,8% (n=4)	21,7% (n=13)	0,46
OATS	48,2% (n=13)	40% (n=24)	0,48
Azoospermie	11,1% (n=3)	11,6% (n=7)	0,87

Les résultats présentés dans le tableau 6 ne montrent pas de différence entre les taux d'implantation, taux de grossesse clinique par cycle, par ponction, taux d'accouchement, taux de FCS et taux d'échec. On observe une différence sur les doses de gonadotrophines, le nombre de follicules avant POV, le nombre d'ovocytes ponctionnés et fécondés, et le nombre d'embryons obtenus, en faveur du groupe contrôle.

Le groupe à IMC augmenté a obtenu 11 grossesses uniques et 2 grossesses gémellaires, avec 13 accouchements de naissances vivantes, pour 27 couples.

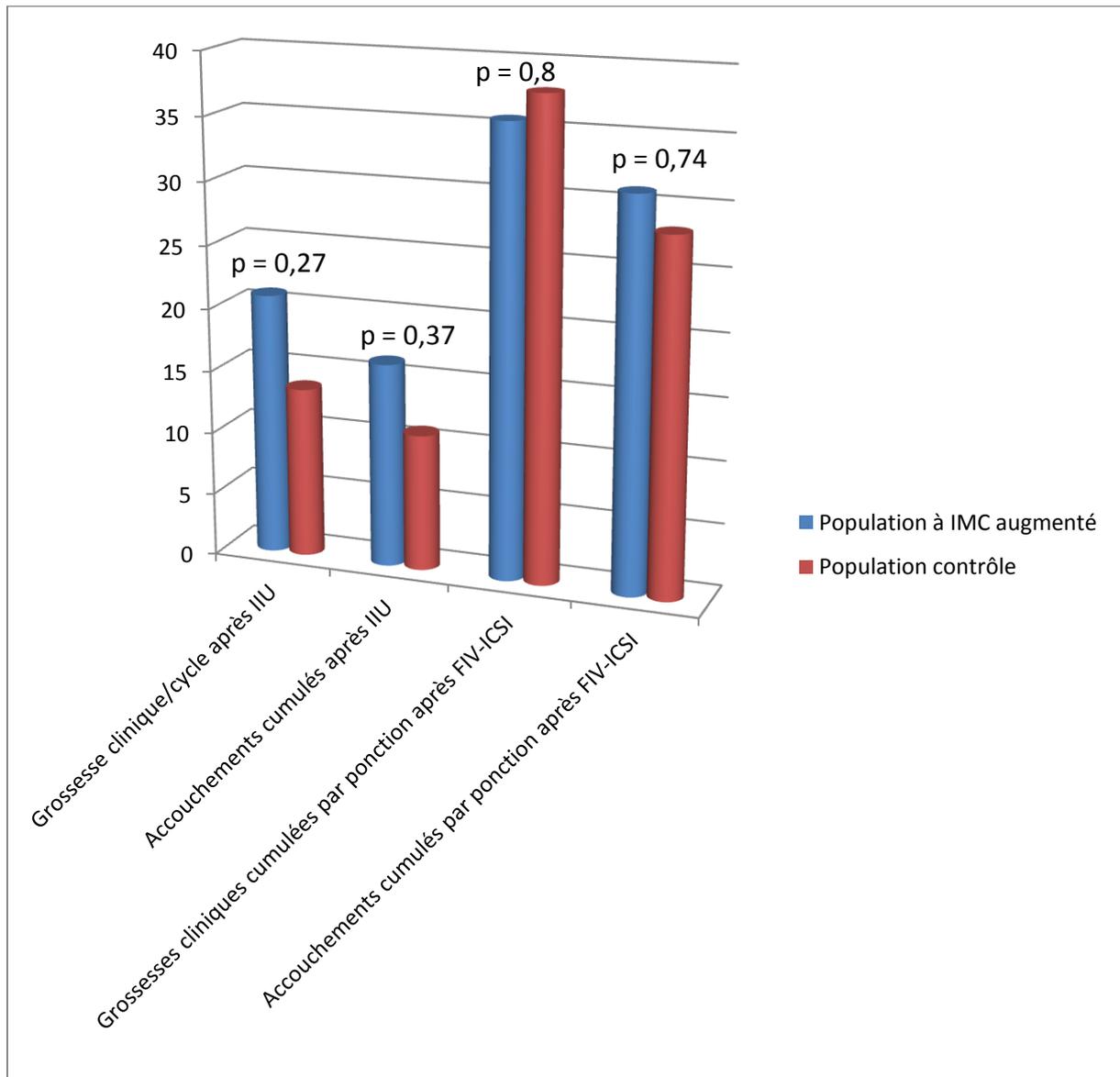
Le groupe contrôle a obtenu 35 grossesses uniques évolutives avec 35 accouchements d'enfants vivants, pour 60 couples.

En moyenne, un accouchement a nécessité 15609 UI de gonadotrophines dans le groupe à IMC augmenté, contre 12149 UI pour un accouchement dans le groupe contrôle.

Tableau 6 – Résultats comparatifs en FIV/ICSI

	Population à IMC augmenté	Population contrôle	p
Nombre de couples	27	60	
Nombre de cycles/patientes	2,7	3,7	0,19
Âge moyen	30,2 (± 5,6)	30,4 (± 4,4)	0,92
IMC moyen (kg/m ²)	33,5 (± 3,8)	21,9 (± 1,9)	<0,001
Doses moyennes de gonadotrophines/cycles de FIV-ICSI (UI)	2670 (± 1367)	1924 (± 1061)	< 0,001
Echec	19,7% (n=15)	14,9% (n=33)	0,33
Nombre moyen de follicules avant POV	7,25 (± 4,7)	9,68 (± 4,9)	0,001
Nombre moyen d'ovocytes ponctionnés	9,1 (± 4,7)	12 (± 7,0)	0,003
Nombre moyen d'ovocytes fécondés	6,2 (± 4,6)	8,9 (± 6,0)	0,008
Nombre moyen d'embryons obtenus	2,7 (± 2,2)	4,4 (± 3,4)	<0,001
Nombre moyen d'embryons congelés	0,9 (± 1,8)	1,5 (± 2,3)	0,84
Nombre de TEF+TEC	80	260	
Taux d'implantation	21,25%	16,90%	0,14
Taux de FCS précoce	13,30% (n=2)	25,50% (n=10)	0,33
% de cycle avec congélation embryonnaire	38,10% (n=16)	44,40% (n=55)	0,48
Taux de grossesse clinique/cycle	19,70% (n=15)	21,30% (n=47)	0,66
Taux de grossesse clinique/ponction	35,70%	37,90%	0,8
Taux d'accouchements cumulés	31% (n=13)	28,20% (n=35)	0,74
Terme moyen (SA)	38,4 (± 2,8)	38,2 (±3,6)	0,86
Poids de naissance (g)	3286 (± 750)	2751 (± 842)	0,08

Diagramme 3 – Comparaisons des issues des tentatives d'IUI et de FIV/ICSI



Au total, le groupe à IMC augmenté a obtenu 36 accouchements d'enfants vivants pour 78 couples pris en charge.

4 – Impact sur la grossesse

Les données sont parfois manquantes concernant les complications de ces grossesses. En effet, les patientes sont, pour la plupart, suivies dans un

établissement externe à Jeanne de Flandre, et il n'existe pas toujours de retour de la part de l'équipe obstétricale. Les données dans Infofiv sont succinctes, et ne permettent donc pas de définir les complications des patientes témoins.

Dans le groupe à IMC augmenté, parmi les données récupérées et sur les 36 grossesses menées à terme, on compte 14 cas de complications obstétricales :

- 9 cas de diabète gestationnel (25% des grossesses), dont 2 cas associés à une hypertension artérielle gravidique,
- une pré-éclampsie sévère à 31 SA,
- un accouchement prématuré à 34 SA et 2 jours,
- un cas d'hémorragie de la délivrance,
- un cas de rupture prématurée des membranes,
- un syndrome polymalformatif avec décès néonatal.

Le poids de naissance a tendance à être plus élevé dans le groupe à IMC augmenté ($p = 0,08$), mais cela peut être en rapport avec un terme plus tardif chez les patientes de ce groupe.

DISCUSSION

Cette étude a permis de faire le point sur les caractéristiques anthropométriques, cliniques et biologiques de la population de patientes obèses et en surpoids, et sur l'effet du suivi nutritionnel sur la fertilité de ces patientes.

Notre étude suggère une efficacité de la prise en charge nutritionnelle, puisqu'elle permet une perte de poids et offre ainsi des chances de grossesse comparables aux patientes de poids normal.

A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur un groupe de patientes en surpoids et obèses, bénéficiant d'une consultation nutritionnelle dans un service d'AMP, sur une durée de trois ans.

Contrairement à d'autres études, nous avons comparé les taux de grossesse à une population témoin, et non à une population de patientes obèses. En effet, dans notre centre, nous n'effectuons pas de stimulation ovarienne chez les patientes obèses sans perte de poids.

Plusieurs études se sont penchées sur l'effet de la perte de poids sur les issues d'AMP.

Certaines études n'ont pas mis en évidence d'effet de la perte de poids sur la fertilité.

Moran et al. (7) ont comparé l'efficacité d'une augmentation de l'activité physique associée à une diète protéinée, avant une prise en charge en FIV. Les patientes incluses présentaient un IMC compris entre 28 et 45 kg/m², 18 patientes ont été incluses dans le bras actif, et 20 dans le groupe contrôle. La durée du traitement était comprise entre 5 et 9 semaines. L'étude retrouve une perte de poids significative,

mais ne montre pas d'amélioration des taux de grossesse et de naissance vivante par rapport au groupe contrôle, probablement en rapport avec le faible effectif.

Chavarro et al. (8) ont étudié les variations de poids entre la première consultation et la tentative d'AMP. 170 patientes, ayant réalisé 233 cycles de FIV/ICSI, ont été incluses ; l'IMC moyen était de 24,5 kg/m², et le groupe comptait 35% d'obèses. La durée de suivi était en moyenne de 140 jours. La perte de poids sur cette période de temps ne permet pas une amélioration du taux de grossesse ou de naissance vivante.

D'autres études montrent plutôt un effet de la perte de poids sur les chances de grossesse. C'est le cas de Clark et al. (9), qui ont proposé une prise en charge nutritionnelle de 6 mois avant toute tentative d'AMP, chez les patientes avec un IMC > 30 kg/m². 60 patientes ont bénéficié de cette prise en charge, et 20 patientes n'ayant pas poursuivi ce suivi pendant les 6 mois, ont été incluses dans le groupe contrôle. Une perte de poids moyenne de 10,2 kg, soit 3,7 points d'IMC, permet une augmentation des grossesses spontanées (32,7%), des grossesses cliniques et des grossesses vivantes.

Twight et al. (10) ont mis en place des conseils nutritionnels pré-conceptionnels, et évalué la qualité de leur mise en œuvre par le calcul d'un score de régime pré-conceptionnel. Cette étude a inclus 199 couples bénéficiant d'une FIV/ICSI, quelque soit l'IMC. Les couples bénéficiaient d'une consultation nutritionnelle pré-conceptionnelle, et des recommandations étaient données lorsque le régime était inadéquat. Lorsque le score s'améliore, donc que le régime est bien suivi, les chances de grossesses évolutives par FIV/ICSI sont augmentées.

Kort et al. (11) ont mené une étude rétrospective sur les effets d'une perte de poids de 10% chez les patientes ayant un IMC supérieur à 25 kg/m². Cette perte de poids demandait une diminution des apports caloriques et une activité physique de 30 minutes 5 fois par semaine. Un contact téléphonique était établi chaque semaine, ainsi qu'une consultation par mois. 52 patientes, présentant un IMC moyen initial de 33 kg/m², ont été incluses et seules 17 ont atteint cet objectif. Cette étude observe une augmentation des taux de grossesse et de naissances vivantes, mais pas d'amélioration du nombre de grossesses spontanées.

Palomba et al. (12) ont comparé 41 patientes obèses pratiquant une activité physique régulière à 175 patientes obèses sans activité physique. L'IMC moyen était de 33,3 kg/m² chez les patientes présentant une activité physique, et de 32,7 kg/m² chez les autres. Les résultats après une première tentative de FIV/ICSI montrent de meilleurs taux de grossesse et de naissance vivante chez les obèses actives.

Cette étude de la littérature montre la diversité de la prise en charge nutritionnelle. D'une étude à l'autre, les critères d'inclusion en fonction de l'IMC varient et la durée et l'intensité du suivi ne sont pas toujours comparables. Néanmoins les conclusions sont superposables. Une durée de suivi de plusieurs mois et un encadrement rapproché semblent entraîner une perte de poids significative et des effets sur l'infertilité. L'équilibre alimentaire et l'activité physique sont fondamentaux dans la prise en charge de l'obésité. Une perte de poids de 10% montre des effets sur les taux de grossesse après FIV/ICSI et pourrait être l'objectif recherché (11). Cela constituerait cependant un obstacle, compte-tenu de la difficulté à obtenir ce résultat. Dans notre étude, seules 13% des patientes ont en effet atteint cet objectif.

Ces études montrent bien le suivi difficile de ces patientes, pour lesquelles le nombre de perdues de vue est important.

Cependant, il est intéressant de noter que la période pré-conceptionnelle constitue une période très favorable à la perte de poids. En effet, l'objectif de la grossesse est un levier motivationnel pour les patientes. Cette récompense mesurable entraînerait une perte de poids plus importante que dans la population générale en surpoids et obèses.

L'amélioration de la fertilité par la perte de poids s'explique par la physiopathologie de l'obésité.

Dans notre étude, on remarque que le profil métabolique des patientes à IMC augmenté est très différent du groupe témoin. On note en effet une augmentation de l'insulinémie, de la glycémie à jeun, du LDL-cholestérol et des triglycérides. Parallèlement, il existe une baisse de la SBP et du HDL-cholestérol.

Avec l'obésité, les changements dans le tissu adipeux entraînent une insulino-résistance. L'excès de tissu adipeux abdominal est corrélé au degré d'insulino-résistance. Celle-ci s'accompagne d'un hyperinsulinisme.

L'hyperinsulinisme accroît directement la production d'androgènes au niveau ovarien et surrénalien. De plus, il inhibe la synthèse hépatique de la SBP rendant plus importante la fraction libre bioactive des androgènes dans l'organisme. En amplifiant l'hyperandrogénie, l'insulino-résistance majore donc des troubles ovulatoires(13) (14).

Par ce mécanisme, l'obésité peut donc générer des troubles de l'ovulation, particulièrement chez les femmes ayant un SOPK, se traduisant par un allongement

de la durée des cycles, parfois même par une aménorrhée. Le SOPK est en effet la cause principale d'infertilité par anovulation.

Dans la population générale, il a en effet été montré que les troubles ovulatoires se majorent dès lors que l'IMC dépasse 25 kg/m², et sont d'autant plus importants avec l'accroissement de l'IMC (15). La part d'infertilité ovulatoire est ainsi de 25% pour un IMC supérieur à 25 kg/m² (16).

Certaines femmes obèses ne présentent pas de troubles ovulatoires, mais ont cependant un allongement du délai pour concevoir. La fécondité est diminuée chez les femmes en surpoids et chez les femmes obèses, comparée à celle des femmes de poids normal, et cela est plus évident chez les femmes obèses primipares (17). La probabilité de grossesse spontanée chez ces patientes décroît avec la prise de poids, puisqu'une augmentation d'un point d'IMC au-delà de 29 kg/m² diminue de 4% le taux de grossesse spontanée (18).

Pour les patientes suivies dans le cadre d'une infertilité, il a été montré que l'augmentation de l'IMC est un facteur prédictif de mauvaise réponse au citrate de clomiphène (19). De même, l'augmentation de l'IMC est associée à une augmentation des doses de gonadotrophines nécessaires (20) et à une durée de stimulation ovarienne prolongée, pour des taux d'ovulation diminués. L'obésité est également liée à des taux d'annulation de cycles plus importants (21). Cela induit donc une augmentation du coût du traitement par naissance vivante chez les patientes obèses comparé à celui des patientes ayant un IMC normal.

Plusieurs études ont montré que l'augmentation de l'IMC chez les patientes suivies en AMP est associée à une diminution des taux de grossesses cliniques (22) et à une diminution des taux de naissances vivantes, ainsi qu'à un risque majoré

d'avortement spontané précoce (20). Ainsi, une large étude sur 5019 cycles de FIV/ICSI a montré une diminution des taux de naissances vivantes cumulées par cycle entre les patientes obèses et les patientes de poids normal. Comme dans notre étude, une augmentation des doses de gonadotrophines est également retrouvée (23).

La diminution des taux de grossesses chez les patientes obèses pourrait s'expliquer par un environnement utérin non favorable, lié à des modifications de la fonction endométriale, et à une altération de la qualité ovocytaire (24). Ainsi, des études chez des patientes obèses bénéficiant de don d'ovocytes, éliminant ainsi l'effet de mauvaise qualité embryonnaire, ont des taux d'implantation et des taux de grossesses plus faibles, et des taux de fausses-couches spontanées augmentées (25). Ces études suggèrent donc une altération de la réceptivité endométriale chez les patientes obèses.

L'obésité augmente également les risques anesthésiques lors de la ponction ovocytaire. Ainsi, on retrouve des temps de ponction plus longs, un risque de conversion en anesthésie générale augmenté, des épisodes de désaturation en oxygène plus fréquents, et des douleurs en post ponction plus importantes, dans la population obèse. Une mauvaise échogénicité est également responsable d'une ponction plus difficile (26).

Comme abordé plus haut, le risque d'avortement spontané précoce est augmenté chez les patientes obèses suivies en AMP (21). Cependant, ce risque est également majoré dans le cas de grossesses spontanées chez des patientes obèses, avec un risque de récurrence accru (27).

Au cours de la grossesse normale, il existe une insulino-résistance physiologique, associée à un hyperinsulinisme réactionnel (28). Chez la patiente obèse, l'exagération de l'insulino-résistance favorise le risque de diabète gestationnel. Il existe alors chez le fœtus, en cas d'hyperglycémie maternelle, un hyperinsulinisme responsable de macrosomie et de complications néonatales.

Dans la population générale, le risque de diabète gestationnel est de 2 à 6% (29), mais probablement plus important depuis l'utilisation de nouveaux critères de dépistage (30). Le risque de diabète gestationnel est ainsi multiplié par 3 pour les patientes présentant un IMC entre 30 et 35 kg/m², et par 5,55 pour un IMC supérieur à 35 kg/m² (31). Notre étude retrouve un taux de diabète gestationnel de 25%. Cette valeur élevée est probablement due au faible effectif du sous-groupe.

L'hypertension artérielle est également une complication fréquemment retrouvée dans l'obésité. Au cours de la grossesse, son risque est majoré, en rapport avec une modification endothéliale liée à l'insulino-résistance (32).

Le risque de prééclampsie est quant à lui doublé pour une prise de 5 à 7 points d'IMC (33).

L'obésité maternelle a également des conséquences sur le développement fœtal, puisqu'elle est associée à un risque augmenté de malformations fœtales, en particulier de spina bifida et de malformations cardiaques (34)(35).

Enfin, l'obésité est associée à un risque accru de dépassement de terme (36), de déclenchement du travail (37), d'accouchement par césarienne (36) et d'hémorragie du post-partum (38).

L'intérêt de la perte de poids avant mise en route d'un traitement d'AMP est donc motivé par ces nombreuses études.

Compte-tenu de la difficulté de perte de poids chez les patientes présentant une obésité de grade 3, la chirurgie bariatrique peut apparaître comme une alternative intéressante. Cette méthode présente en effet une efficacité durable, et, lors d'une grossesse, permet une amélioration du risque de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique (39). A condition que le délai de conception après la chirurgie soit respecté, et sous réserve d'un suivi multidisciplinaire, les risques obstétricaux et néonataux ne sont pas plus importants que dans la population générale (40). Un risque de retard de croissance intra-utérin et de poids de naissance plus faible pourrait cependant exister (41).

La perte de poids engendrée permet une normalisation des cycles, et induit une diminution des androgènes, de l'hirsutisme et des troubles des cycles chez les patientes SOPK (42).

Le recours à un traitement en AMP chez les patientes opérées est diminué, mais reste supérieur à la population générale (43).

Une étude américaine retrouve des taux de grossesses et de naissances vivantes spontanées chez les patientes opérées comparables à ceux de la population générale (44).

En revanche, il semblerait que la carence nutritionnelle secondaire à la malabsorption ait un impact négatif sur la formation des follicules et des ovocytes. Cristofolini et al. (45) ont ainsi mené une étude comparant 3 groupes de patientes en parcours d'AMP : 29 patientes opérées d'une chirurgie bariatrique malabsorptive, 57 patientes obèses, et 94 patientes de poids normal, présentant une infertilité d'origine

masculine. Les résultats montrent une diminution du nombre de follicules en échographie, d'ovocytes prélevés, et d'ovocytes injectables chez les patientes opérées par rapport aux patientes obèses et au groupe contrôle. Ce résultat s'expliquerait par les carences vitaminiques liées à la malabsorption.

Une plastie abdominale après chirurgie bariatrique entraînerait quant à elle une altération de l'absorption sous-cutanée des gonadotrophines (46).

L'indication de chirurgie bariatrique dans l'infertilité n'est pas encore bien définie, mais doit s'adresser en priorité à une population jeune, avec une réserve ovarienne normale.

L'indication de stimulation ovarienne en fonction de l'IMC est elle aussi variable. En effet, les seuils d'IMC pour une prise en charge en AMP diffèrent considérablement selon les consensus.

Le National Institute of Clinical Excellence (NICE) suggère une prise en charge en AMP pour un IMC inférieur à 29 kg/m². La British Fertility Society recommande quant à elle un IMC inférieur à 35 kg/m², et si possible inférieur à 30 kg/m² chez les patientes de moins de 37 ans à FSH normale. Par ailleurs, en Nouvelle-Zélande, le seuil est fixé à un IMC à 32 kg/m² (47).

En France, aucune recommandation de poids n'est fixée, et la mise en route d'un traitement par AMP est laissée à l'appréciation du médecin, ou de la structure soignante.

En 2010, l'ESHRE (European Society of Human Reproduction) a publié un rapport concernant l'accès à l'AMP selon le mode de vie des patientes. Aucune limite d'IMC

n'est définie, mais compte-tenu des données de la littérature, il est suggéré qu'un traitement des patientes en obésité sévère ou morbide doit requérir une justification spéciale (48).

Ainsi, certains auteurs remettent en cause la limite de l'IMC. En effet, il semblerait qu'au-delà de 36 ans, l'impact de l'IMC n'entre plus en compte sur les chances de grossesses (49). De plus, la restriction à l'accès aux traitements entraînerait chez ces patientes une stigmatisation, et pourrait être responsable de dépression, de baisse de l'estime de soi, et de mauvaise image corporelle (47).

Enfin, compte-tenu de la prévalence croissante de l'obésité dans notre pays, et plus spécifiquement dans notre région, exclure les patientes obèses risquerait d'induire une exclusion d'une part importante de la population infertile.

Si le lien entre obésité féminine et baisse de la fertilité est connu depuis plusieurs années, plus récemment, des auteurs se sont intéressés à l'impact de l'IMC masculin en infertilité. C'est le cas d'une étude rétrospective norvégienne sur 26303 grossesses. Un IMC augmenté entraîne une augmentation de l'infertilité masculine (50). De même, un couple dont les deux membres sont obèses a une diminution de sa fertilité (51).

La prise en charge nutritionnelle pourrait donc être également proposée aux conjoints obèses en désir de paternité.

Enfin, si la perte de poids est un élément capital chez les patientes obèses, il est également important de noter qu'un équilibre alimentaire et un régime sain sont associés à de meilleurs taux de grossesse dans la population générale (10).

Cette éducation nutritionnelle aurait donc un intérêt à être diffusée à l'ensemble des couples en désir de grossesse.

CONCLUSION

Cette étude sur l'évaluation de la consultation nutritionnelle de la femme en surpoids ou obèse, en parcours d'infertilité, rapporte des résultats satisfaisants de notre prise en charge nutritionnelle.

Les chances de grossesse des patientes à IMC augmenté, après perte de poids, sont comparables à la population générale. Dans notre population obèse et en surpoids, près d'un couple sur deux accédera à la parentalité, ce qui correspond aux résultats de la population globale suivie en AMP.

L'obésité est donc un facteur d'infertilité important, mais dont la prise en charge et la réversibilité permettent des résultats encourageants en AMP.

Cette période pré-conceptionnelle est donc une phase cruciale pour la perte de poids car le désir de maternité représente un levier motivationnel.

Notre étude préliminaire pourrait être étendue à un nombre de patientes et à une durée de suivi plus importants. Il serait également intéressant de connaître les variations pondérales pendant la grossesse et le post-partum de ces patientes, afin d'évaluer si les efforts consentis sont toujours maintenus.

BIBLIOGRAPHIE

1. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France, 2012.
2. Sarfati J, Young J, Christin-Maitre S. Obesity and female reproduction. *Ann Endocrinol.* sept 2010;71 Suppl 1:S49-53.
3. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev.* 2013;71:S3-S8.
4. Nelson SM, Fleming RF. The preconceptional contraception paradigm: obesity and infertility. *Hum Reprod.* 4 janv 2007;22(4):912-915.
5. Linné Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev.* 1 août 2004;5(3):137-143.
6. HAS (Haute autorité de santé). Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Recommandations pour la pratique clinique. 2011.
7. Moran L, Tsagareli V, Norman R, Noakes M. Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* oct 2011;51(5):455-459.
8. Chavarro JE, Ehrlich S, Colaci DS, Wright DL, Toth TL, Petrozza JC, et al. Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril.* juill 2012;98(1):109-116.
9. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod.* 6 janv 1998;13(6):1502-1505.
10. Twigt JM, Bolhuis MEC, Steegers E a. P, Hammiche F, Inzen WG van, Laven JSE, et al. The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod.* 8 janv 2012;27(8):2526-2531.
11. Kort JD, Winget C, Kim SH, Lathi RB. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril.* mai 2014;101(5):1400-1403.
12. Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A, et al. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online.* 21 mars 2014;
13. Donnadiou A, Pasquier M, Meynant C, Hugues J-N, Cédric-Durnerin I. Nutrition et infertilité féminine. *Cah Nutr Diététique.* févr 2009;44(1):33-41.

14. Robin G, Richard-Proust C, Jonard-Catteau S, Dewailly D. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. *EMC - Endocrinol - Nutr.* janv 2007;4(3):1-15.
15. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol.* nov 2007;110(5):1050-1058.
16. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiol Camb Mass.* mars 2002;13(2):184-190.
17. Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod.* févr 2007;22(2):414-420.
18. Steeg JW van der, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2 janv 2008;23(2):324-328.
19. Imani B, Eijkemans MJC, de Jong FH, Payne NN, Bouchard P, Giudice LC, et al. Free Androgen Index and Leptin Are the Most Prominent Endocrine Predictors of Ovarian Response during Clomiphene Citrate Induction of Ovulation in Normogonadotropic Oligoamenorrhic Infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2000;85(2):676-682.
20. Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Predicting fertility. *Hum Fertil.* 1 janv 2008;11(2):109-117.
21. Mulders AGMGJ, Laven JSE, Eijkemans MJC, Hughes EG, Fauser BCJM. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* oct 2003;9(5):429-449.
22. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update.* oct 2007;13(5):433-444.
23. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* nov 2004;19(11):2523-2528.
24. Machtinger R, Combelles CMH, Missmer SA, Correia KF, Fox JH, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Hum Reprod.* nov 2012;27(11):3198-3207.
25. Bellver J, Melo MAB, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril.* août 2007;88(2):446-451.

26. 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.* août 2008;20(5):356-363.
27. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod.* 7 janv 2004;19(7):1644-1646.
28. Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. Pathophysiology of gestational diabetes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2002;31(6 Suppl):4S3-4S10.
29. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Le diabète gestationnel. Recommandations pour la pratique clinique. Décembre 2010.
30. Wery E, Vambergue A, Le Goueff F, Vincent D, Deruelle P. Impact des nouveaux critères de dépistage sur la prévalence du diabète gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2014;43(4):307-313.
31. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 1 mars 2009;10(2):194-203.
32. Deruelle P. Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2011;39(2):100-105.
33. O'Brien T, Ray J, Chan W-S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Overview. *Epidemiol* May 2003. 2003;14(3):368-374.
34. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal Obesity and Risk for Birth Defects. *Pediatrics.* 5 janv 2003;111(Supplement 1):1152-1158.
35. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc.* 11 févr 2009;301(6):636-650.
36. Johnson JW, Longmate JA, Frentzen B. Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* août 1992;167(2):353-370; discussion 370-372.
37. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Publ Online* 18 July 2001 Doi101038sjjo0801670. 18 juill 2001;25(8).
38. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev.* 1 nov 2008;9(6):635-683.

39. Wax JR, Cartin A, Wolff R, Lepich S, Pinette MG, Blackstone J. Pregnancy following gastric bypass surgery for morbid obesity: maternal and neonatal outcomes. *Obes Surg.* mai 2008;18(5):540-544.
40. Uzoma A, Keriakos R. Pregnancy management following bariatric surgery. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* févr 2013;33(2):109-114.
41. Kjær MM, Lauenborg J, Breum BM, Nilas L. The risk of adverse pregnancy outcome after bariatric surgery: a nationwide register-based matched cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2013;208(6):464.e1-5.
42. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2005;90(12):6364-6369.
43. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA J Am Med Assoc.* 19 nov 2008;300(19):2286-2296.
44. Gosman GG, King WC, Schrope B, Steffen KJ, Strain GW, Courcoulas AP, et al. Reproductive health of women electing bariatric surgery. *Fertil Steril.* sept 2010;94(4):1426-1431.
45. Christofolini J, Bianco B, Santos G, Adami F, Christofolini D, Barbosa CP. Bariatric surgery influences the number and quality of oocytes in patients submitted to assisted reproduction techniques. *Obes Silver Spring Md.* mars 2014;22(3):939-942.
46. Hirshfeld-Cytron J, Kim HH. Empty follicle syndrome in the setting of dramatic weight loss after bariatric surgery: case report and review of available literature. *Fertil Steril.* oct 2008;90(4):1199.e21-23.
47. Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Should access to fertility treatment be determined by female body mass index? *Hum Reprod.* avr 2010;25(4):815-820.
48. ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod.* mars 2010;25(3):578-583.
49. Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum Reprod.* août 2008;23(8):1835-1839.
50. Nguyen RHN, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod.* sept 2007;22(9):2488-2493.
51. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod.* juin 2007;22(6):1634-1637.

AUTEUR : PARENT Claire

Date de Soutenance : 17 juin 2014

Titre de la Thèse : Impact de la prise en charge nutritionnelle chez des patientes obèses et en surpoids en parcours d'infertilité.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Médecine de la Reproduction

DES + spécialité : Gynécologie médicale

Mots-clés : obésité, surpoids, indice de masse corporelle, nutrition, infertilité

Résumé :

Titre de la thèse : **Impact de la prise en charge nutritionnelle chez des patientes obèses et en surpoids en parcours d'infertilité.**

Contexte : La prévalence de l'obésité féminine est en constante augmentation. Sur le plan gynécologique, l'obésité entraîne une diminution de la fertilité et des difficultés lors de la prise en charge en AMP. Une consultation spécialisée a été créée en 2008, au CHRU de Lille, pour prendre en charge les patientes obèses et en surpoids en infertilité, et atteindre un IMC inférieur à 35 kg/m² avant de débiter une grossesse.

Méthode : Le but de cette étude rétrospective est de caractériser la population prise en charge, et d'évaluer l'efficacité de la prise en charge nutritionnelle sur le poids et sur les chances de grossesse. 78 patientes suivies en nutrition et en AMP, pendant deux à trois ans, ont été comparées à un groupe témoin à IMC normal de 119 patientes. La stratégie nutritionnelle repose principalement sur l'équilibre alimentaire, la prise en charge psychologique et la diète protéinée.

Résultats : La population à IMC augmenté présente un profil métabolique modifié, avec un hyperinsulinisme, une augmentation de la glycémie à jeun, du LDL-cholestérol et des triglycérides. Ces patientes ont dans 52,6% des cas des TCA. L'IMC initial moyen est de 37,5 kg/m², contre 35,6 kg/m² après prise en charge nutritionnelle. Cette consultation permet une perte de poids significative ($p < 0,001$), et des chances de grossesse, après perte de poids, semblent comparables au groupe témoin, à la fois en IIU ($p = 0,27$) et en FIV/ICSI ($p = 0,8$). Cependant, les doses de gonadotrophines utilisées sont plus importantes dans le groupe à IMC augmenté ($p = 0,007$). Sur le plan nutritionnel, la diète protéinée, associée à l'équilibre alimentaire, est la stratégie la plus efficace pour obtenir une perte de poids supérieure à 5% du poids initial ($p = 0,017$), et l'activité sportive est également intéressante pour atteindre cet objectif ($p = 0,074$). Sur le plan obstétrical, même après perte de poids, l'IMC augmenté entraîne un nombre important de diabète gestationnel (25% des grossesses dans notre population).

Conclusion : Cette consultation nutritionnelle favorise la perte de poids chez les patientes obèses et en surpoids, en infertilité. Le désir de maternité est un levier motivationnel permettant d'atteindre l'objectif pondéral, et ainsi de donner des chances de grossesse a priori comparable aux patientes à IMC normal.

Composition du Jury : **Président** : **Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY**

Assesseurs : **Monsieur le Professeur Philippe DERUELLE**

Madame le Docteur Marie PIGEYRE

Madame le Docteur Patricia THOMAS

Directeur : **Madame le Docteur Sophie JONARD-CATTEAU**