



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**EXPLORATION DE LA DYSOVULATION CHEZ LES FEMMES OBESES
NON SOPK**

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 2016 à 18h
au Pôle Recherche
Par Anne BRUNEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pascal PIGNY

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Cathy HURE

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Avertissement

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

Liste des abréviations

17OHP : 17 hydroxyprogesterone

AMH : Anti-müllerian Hormone

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

BMI : Body Mass Index

CFA : Comptage Folliculaire Antral

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

LH : Luteinizing hormone

SBP : Sex Binding Protein

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TT : Tour de taille

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes.....	4
I. POPULATION :.....	4
A. Obèses dysovulantes :	4
B. Patientes témoins :	4
C. Critères d'exclusion pour les 2 groupes:	5
II. INVESTIGATIONS.....	6
III. ANALYSES STATISTIQUES.....	6
Résultats	7
Discussion	10
Conclusion.....	16
Références bibliographiques	17
Annexes	22
ANNEXE 1 : SCORE DE FERRIMAN ET GALLWAY	22
ANNEXE 2 : DONNEES PATIENTES OBESES DYSOVULANTES 1/2.....	23
ANNEXE 2 : DONNEES PATIENTES OBESES DYSOVULANTES 2/2.....	24
ANNEXE 3 : DONNEES TEMOINS OBESES NORMO-OVULANTES 1/2	25
ANNEXE 3 : DONNEES TEMOINS OBESES NORMO-OVULANTES 2/2	26

RESUME

CONTEXTE : L'obésité, problème de santé publique en constante augmentation, a un impact négatif bien connu sur la fertilité, notamment en multipliant par 3 la prévalence des troubles du cycle. La plupart de ces troubles sont liés à un Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) concomitant, mais l'obésité est en elle-même une cause de dysovulation, de par les multiples désordres hormonaux qu'elle entraîne. Hors, les femmes obèses dysovulantes non SOPK sont très peu étudiées.

METHODE : Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique dans le service de gynécologie endocrinienne de l'hôpital Jeanne de Flandre de Lille. Les données anthropomorphiques, biologiques et échographiques recueillies entre 2011 et 2014 d'un groupe de patientes obèses dysovulantes ont été comparées à celles d'un groupe de patientes obèses normo-ovulantes. Etaient exclues les patientes de plus de 35 ans et celles présentant une pathologie de l'ovulation connue, notamment un SOPK.

RESULTATS : 30 patientes ont été incluses dans le groupe « obèses dysovulantes » et 45 dans le groupe témoin « obèses normo-ovulantes ». Dans le groupe obèses dysovulantes, le BMI était en moyenne significativement plus élevé que dans le groupe témoin, tout comme le tour de taille et l'insulinémie ($p < 0.0001$). La FSH y était en revanche plus basse ($p < 0.0001$). Aucune autre différence n'a été significativement mise en évidence entre les deux groupes. En considérant toutes les patientes, la FSH était corrélée négativement au BMI ($\rho = -0.242$, $p = 0.036$). Après ajustement sur le BMI, seule la différence de FSH persistait entre les 2 groupes.

CONCLUSION : Le taux de FSH plus bas chez les obèses dysovulantes pourrait donc expliquer cette dysovulation. Dans le SOPK, un taux de FSH abaissé a déjà été mis en évidence. Selon certains auteurs, les troubles ovulatoires chez les sujets obèses pouvaient être attribués à un hypogonadisme hypogonadotrope, médié par la leptine.

INTRODUCTION

En 2014, 1.9 milliards d'individus âgés de plus de 18 ans étaient en surpoids, dont 600 millions d'obèses, soit 13 % de la population adulte mondiale (1). L'obésité, véritable fléau de la société moderne et problème majeur de santé publique est en constante augmentation : la population obèse mondiale a plus que doublé depuis 1980 (1).

En France, selon l'étude OBEPI (2)(3) qui est une enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité réalisée tous les 3 ans, en 2012 : 32,3% des adultes de 18 ans et plus sont en surpoids et 15% présentent une obésité, soit presque 7 millions de personnes (contre environ 3.7 millions en 1997).

Concernant les femmes françaises, 15.7 % sont obèses, dont 3,7% en obésité sévère et 1,6% en obésité morbide.

Si l'on s'intéresse à la prévalence de l'obésité des femmes en âge de procréer : elle concerne 6% des 18-24 ans, 11.10 % des 25-34 ans, 15.5 % des 35-44 ans et 17.5% des 45-54 ans.

L'impact négatif de l'obésité sur la fertilité est bien connu (4)(5), y compris dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation où l'obésité est un facteur de risque majeur d'échec (6).

Les femmes obèses souffrent 3 fois plus d'infertilité que les femmes avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) normal (7). Le délai à la conception est plus important chez les femmes en surpoids et obèses : ce délai est allongé en moyenne de 3 mois pour les femmes en surpoids et de 9 mois pour les femmes obèses avant que 75 % des femmes soient enceintes (8)(9).

Déjà au Ve siècle avant JC, pour Hippocrate : « De pareilles natures ne peuvent être très prolifiques. [...] Ces causes (d'infécondité) sont l'embonpoint et l'humidité du corps. La matrice ne peut plus saisir la liqueur séminale car l'écoulement menstruel, loin de s'opérer avec la régularité nécessaire, est peu abondant et séparé par de long intervalles » (10).

L'impact négatif de l'obésité sur la fertilité se mesure à de nombreux niveaux. En premier lieu, l'obésité conduit à une dérégulation hormonale, que ce soit concernant les hormones sexuelles (sex binding protein, LH, estrogènes, androgènes) ou d'autres hormones intervenant dans la régulation de la reproduction (insuline, leptine, adipokines). Ces désordres hormonaux entraînent une altération de la qualité et de la

maturation ovocytaire, une altération de la qualité endométriale avec altération de la nidation, une aggravation des manifestations liées au Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)...(4)(8).

Les femmes obèses ont ainsi 3 fois plus de troubles du cycle que les femmes avec un IMC normal (11). Le plus souvent, ces troubles du cycle sont expliqués par la présence d'un SOPK.

Cependant, de par la dérégulation hormonale qu'elle entraîne, l'obésité en elle-même est un facteur de risque de dysovulation en dehors de toute autre pathologie de l'ovulation tel que le SOPK.

L'impact de l'obésité sur la fertilité masculine fait l'objet de nombreuses études et publications (12)(13)(14). En revanche les femmes n'ayant aucune autre pathologie que leur obésité pouvant expliquer leur trouble du cycle sont très peu étudiées. La majorité des études ne font pas la distinction entre les femmes obèses porteuses d'un SOPK et les autres. C'est pourquoi nous avons conduit cette étude.

L'objectif de ce travail est d'étudier les femmes obèses non porteuses d'un SOPK ou de toute autre pathologie connue de l'ovulation. Pour cela, nous comparerons les femmes obèses normo-ovulantes et celles dysovulantes, sur le plan hormonal, anthropomorphique et échographique.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude descriptive, rétrospective, monocentrique en comparant 2 groupes de patientes : un groupe de 30 patientes obèses dysovulantes sans SOPK et un groupe de 45 patientes obèses normo-ovulantes.

Toutes les patientes incluses avaient signé un consentement, lors de leur admission en hôpital de jour, pour que leurs données soient utilisées lors de protocoles de recherche.

I. POPULATION :

A. Obèses dysovulantes :

Toutes les patientes obèses dysovulantes (IMC > 30 kg/m²), hors SOPK et autre pathologie de l'ovulation, ayant effectué un bilan ovarien dans le service de gynécologie endocrinienne de l'hôpital Jeanne de Flandres, entre 2011 et 2014 ont été incluses, soit 30 patientes.

La dysovulation était définie par des cycles menstruels anormaux : courts (moins de 25 jours), longs (plus de 35 jours), spanioménorrhée (moins de 8 cycles par an), aménorrhée primaire ou secondaire (Absence de règles depuis plus de 3 mois).

B. Patientes témoins :

45 patientes obèses (IMC > 30 kg/m²) présentant des cycles réguliers entre 25 et 35 jours et un bilan ovarien normal (biologique et échographique) ont été incluses, parmi les patientes ayant consulté à l'hôpital Jeanne de Flandres pour une infertilité tubaire ou masculine.

C. Critères d'exclusion pour les 2 groupes:

- Age > 35 ans (la baisse de la réserve ovarienne après cet âge pouvant être en elle-même un facteur de risque de dysovulation)
- Toute autre pathologie connue de l'ovulation :
 - Insuffisance ovarienne prématurée : Oligo-Amenorrhée depuis plus de 4 mois, FSH supérieure à 25 IU/L à 2 reprises à plus d'1 mois d'intervalle (15).
 - SOPK : présence d'au moins 2 des 3 critères de la classification de Rotterdam modifiée, avec absence d'argument pour une autre pathologie de l'ovulation (16) :
 - (i) Trouble du cycle à type de spanioménorrhée ou aménorrhée,
 - (ii) Hyperandrogénie clinique (hirsutisme avec score de Ferriman et Gallwey > 6, acné/séborrhée sévère) ou biologique (testostérone augmentée),
 - (iii) Un comptage folliculaire supérieur à 19 follicules de 2 à 9 mm par ovaire ou un volume ovarien > 10 ml.
 - Hyperprolactinémie
 - Dysthyroïdies sévères.
- Un taux d'Hormone Anti-Mullerienne (AMH) < 8 ou > 35 pmol/L (ces valeurs seuils étant très en faveur respectivement d'une Baisse de réserve ovarienne ou d'un SOPK) (17).

II. INVESTIGATIONS

Chaque patiente avait été vue entre J2 et J5 de leur cycle menstruel (spontané ou déclenché par Duphaston®) lors d'un hôpital de jour dans le service de gynécologie endocrinienne de l'hôpital Jeanne de Flandres, permettant le recueil de données (Annexes 2 et 3) :

- Anthropomorphiques : poids (en kg), taille (en m), BMI (Kg/m²), Tour de taille (TT) en cm, hirsutisme (score de Ferriman et Gallwey : Annexe 1) (18)
- Hormonales : LH (UI/l), FSH(UI/L), Estradiol (pg/ml), AMH (pmol/l) (19), Androstenedione (ng/ml, DHAS (µmol/l) , Testosterone (ng/ml), Sex binding protein (nmol/L), 17 hydroxyprogestérone (ng/ml). Les techniques de dosage sont décrites dans nos précédents travaux (19)(20).
- Métaboliques : insulïnémie IRMA (mUI/l): Standardisation Moriyama M & al, Clinchem, 2006 (21).
- Echographiques : surface ovarienne, nombre de follicules de 2 à 5 et de 6 à 9 mm de diamètre par ovaire. Echographies réalisées avec un échographe Voluson E8 Expert (GE systems) avec une sonde transvaginale de 5-9 MHz, comme décrit dans de précédentes études (22).

III. ANALYSES STATISTIQUES

Les données recueillies pour chaque patiente dans les 2 groupes ont été comparées avec un test de Mann-Withney (test post hoc, comparaison de moyennes). Puis une recherche de corrélation a été faite avec un test non paramétrique de Spearman. Enfin, une analyse discriminante multivariée a permis d'éliminer les facteurs de confusion. Ces tests statistiques ont été réalisés grâce au logiciel SPSS (Statistical Package for the Socila Sciences, version 11.0, Chicago II).

RESULTATS

Le tableau 1 présente les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et échographiques des 2 populations. Dans le groupe obèses dysovulantes, le BMI, le TT, l'insulinémie sont en moyenne significativement plus élevés et la FSH plus basse que dans le groupe témoin ($p < 0.0001$). Aucune autre différence n'est significativement retrouvée entre les 2 groupes.

TABLEAU 1 : Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et échographiques des 2 populations

	OBESES DYSOVULANTES (n=30) MEDIANE (5eme/95eme percentile)	TEMOINS OBESES (n=45) MEDIANE (5eme/95eme percentile)	Significativité (p)
Age (années)	29.5 (18.65-36.90)	30 (22.3-34.7)	1.000
BMI (kg/m²)	40.75 (30.26-54.25)	33.00 (30.00-40.5)	<0.0001
Tour de Taille (cm)	112 (87.85 – 146.15)	98 (83-121.75)	<0.0001
Hirsutisme (score F&G)	0 (0-5)	0 (0-8.9)	1.000
Estradiol (pg/mL)	36 (21.55-60.05)	34 (18.60-59.50)	1.000
FSH (UI/L)	4.4 (2.61-6.27)	5.60 (3.75-8.54)	<0.0001
LH (UI/L)	2.45 (1.10-6.46)	2.70 (1.30-5.64)	1.000
AMH (pmol/L)	18.85 (8.4-42.89)	19.6 (10.06-33.35)	1.000
Testostérone (ng/mL)	0.26 (0.11-0.57)	0.21 (0.07-0.40)	1.000
Androsténone (ng/mL)	0.92 (0.32-2.88)	1.15 (0.56-1.75)	1.000
DHAS (μmol/L)	3.55 (1.57-8.53)	3.80 (1.83-8.01)	1.000
17 OH-progesterone (ng/mL)	0.335 (0.130-9.547)	0.41(0.12-0.80)	0.423
Sex Binding Protein (nmol/L)	25.45 (11.70-49.25)	28.65 (14.2-60.23)	1.000
Insulinémie (mUI/L)	9.45 (3.71-34.31)	6.1 (1.4-17.66)	0.030
Surface OD (cm ²)	4.38 (2.66-6.87)	3.68 (2.63-5.20)	0.273
Surface OG (cm ²)	3.31 (1.74-5.76)	3.38 (2.21-5.01)	1.000
CFA (nb de follicule)	10.25 (0.00-17.10)	8.75 (6.00-13.43)	1.000

En Analyse discriminante, après ajustement sur le BMI, la FSH reste plus basse dans le groupe obèse dysovulante ($p < 0.001$). En revanche, on ne retrouve plus de

différence significative entre les 2 groupes concernant le tour de taille ou l'insulinémie. Les différences de BMI et de FSH entre les 2 groupes expliquent donc la dysovulation de façon indépendante.

Le tableau 2 rapporte les corrélations entre les différents paramètres étudiés et la FSH, pour les 75 patientes sans distinction de groupe. La FSH est corrélée négativement au BMI de façon significative et à l'AMH, et positivement à la LH.

Tableau 2 : Corrélation des différents paramètres avec la FSH pour toutes les patientes (Tous groupes confondus)

	Coefficient de corrélation	Significativité (p)
Age	0.05	0.673
BMI	-0.242	0.036
Tour de Taille	-0.162	0.168
Hirsutisme	-0.223	0.064
Estradiol	-0.088	0.454
FSH	1	
LH	0.368	0.001
AMH	-0.31	0.007
Testostérone	-0.061	0.606
Androsténone	0.227	0.050
DHAS	-0.150	0.199
17 OH-progesterone	0.193	0.097
Sex Binding Protein	-0.072	0.541
Insulinémie	-0.001	0.992
Surface OD	-0.213	0.072
Surface OG	-0.080	0.498
CFA	-0.158	0.191

Ces corrélations ont aussi été étudiées dans chaque groupe (Tableau 3). Dans le groupe obèse dysovulantes, la FSH est corrélée positivement à la LH de façon significative mais pas au BMI ni à l'AMH. Dans le groupe témoin, la FSH n'est corrélée à aucun paramètre.

Tableau 3 : Corrélation des différents paramètres avec la FSH dans chaque groupe

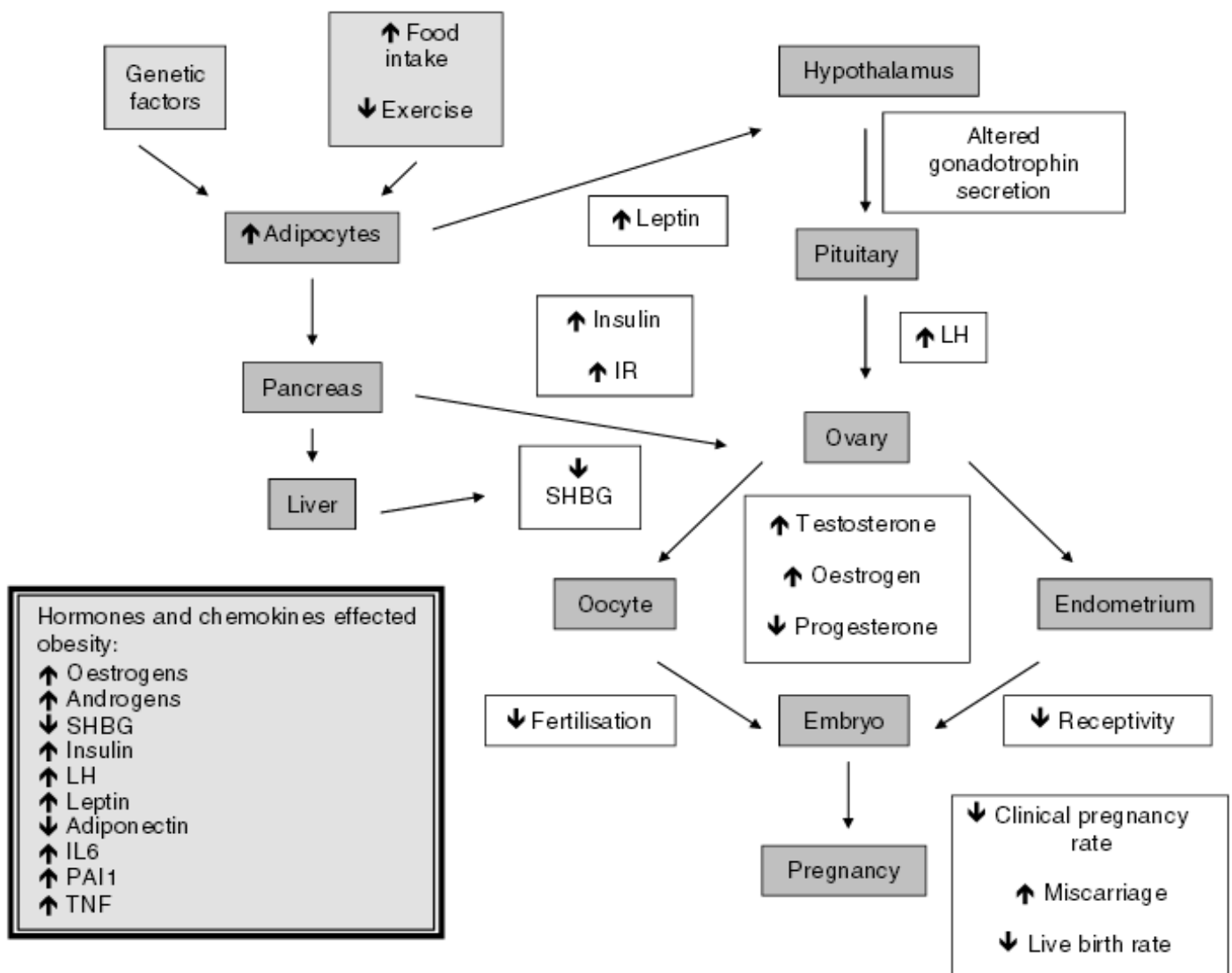
	OBESES DYSOVULANTES		TEMOINS OBESES	
	Coefficient de Corrélation	Significativité (p)	Coefficient de corrélation	Significativité (p)
Age	0.266	0.155	-0.164	0.281
BMI	0.256	0.173	-0.128	0.402
Tour de Taille	0.263	0.160	-0.001	0.995
Estradiol	0.105	0.581	-0.159	0.296
LH	0.739	<0.0001	0.193	0.204
AMH	-0.340	0.066	-0.171	0.260
Testostérone	0.108	0.570	-0.010	0.946
Androsténone	0.303	0.104	0.096	0.532
DHAS	-0.001	0.998	-0.149	0.329
17 OH-progesterone	0.106	0.576	0.113	0.461
Sex Binding Protein	-0.227	0.227	0.017	0.913
Insulinémie	0.113	0.553	0.164	0.289
Surface ovarienne	-0.25	0.904	-0.067	0.660
CFA	-0.023	0.907	-0.089	0.574

DISCUSSION

Notre étude a mis en évidence un BMI, un tour de taille et une insulinémie plus élevée ainsi qu'une FSH plus basse dans le groupe obèses dysovulantes par rapport au groupe témoin.

Les effets négatifs d'un BMI élevé sur l'ovulation et la fertilité en général sont multiples (4)(5)(23). Ils sont résumés dans la figure 1.

FIGURE 1 : Résumé des effets de l'obésité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien et sur la fertilité (4)



Un BMI élevé affecte tout d'abord l'ovulation, en entraînant une dérégulation hormonale à de multiples niveaux. C'est surtout l'obésité androïde avec l'augmentation de la graisse abdominale et du tour de taille qui est incriminée, via l'insulinorésistance (24)(25).

Le tissu adipeux est un important site de production et de métabolisme des stéroïdes sexuels (notamment via l'aromatisation des androgènes en œstrogènes ou la conversion de la dihydroépiandrosterone en androstenedione) (26). Il est impliqué également dans le contrôle de la biodisponibilité de ces stéroïdes avec un effet sur les protéines de transport et la séquestration des stéroïdes liposolubles. Ainsi, le taux de SBP (Sex Binding Protein) est diminué chez les obèses, entraînant une augmentation de la testostérone libre, et ce d'autant plus que l'obésité est androïde : la SBP est inversement proportionnelle au tour de taille (27). En effet, l'obésité androïde entraîne une élévation de l'insulinémie entraînant une réduction de la production hépatique de SBP (26). L'hyperandrogénie engendrée pourrait être impliquée dans la dysovulation.

L'hyper-insulinémie a d'autres effets. Au niveau hypothalamique, elle active les neurones à GnRH, stimulant sa production (28). Au niveau hypophysaire, elle augmente la sensibilité des cellules gonadotropes à la GnRH (29), entraînant une augmentation de la fréquence des pulses de LH (30), mais avec une diminution de leur amplitude (31). Cependant, un lien direct entre insulinémie et taux de LH n'a pas été montré. Chez les femmes porteuses d'un SOPK, la LH et le rapport LH/FSH sont fréquemment augmentés (32). Via ses récepteurs situés sur l'ovaire, l'insuline stimule la production des stéroïdes ovariens (33) et potentialise les effets de la LH en entraînant une up-régulation des récepteurs à LH (29). Certaines équipes ont rapporté que la LH se normalisait après perte de poids dans leur population (34).

Dans notre étude, nous trouvons effectivement un tour de taille et une insulinémie plus élevés dans le groupe obèses dysovulantes. Cependant, la différence observée sur ces 2 paramètres découlent directement de la différence de BMI : un BMI plus élevé entraîne mécaniquement un tour de taille plus grand, lui-même provoquant une hausse de l'insulinémie (35). L'analyse multivariée confirme cette relation de cause à effet : après ajustement sur le BMI, on ne retrouve plus de différence sur le tour de taille ou l'insulinémie entre les 2 groupes. On ne trouve pas non plus de différence sur la LH, et ce même avant l'ajustement sur le BMI.

Des modèles murins ont permis de montrer que les troubles ovulatoires chez les sujets obèses pouvaient être attribués à un hypogonadisme hypogonadotrope, médié par la Leptine (36)(37).

La leptine est une hormone sécrétée de façon pulsatile par les adipocytes. Elle témoigne du stock d'adipocyte puisque sa concentration sérique est proportionnelle à la masse grasseuse (38). La leptine est l'hormone de la satiété, elle augmente avec la prise alimentaire et a une action périphérique sur le métabolisme des graisses et du glucose (39). La leptine a également un rôle dans la reproduction, de par ses récepteurs situés au niveau central (hypothalamus) et périphérique (ovaire)(40). En concentration sérique trop élevée, comme observé dans l'obésité, elle entrainerait une dérégulation de la sécrétion de GnRH (41)(42), une altération de la stéroïdogénèse ovarienne (43) et une dérégulation de la folliculogénèse (44).

Ainsi chez le rat, l'hyperleptinisme secondaire à l'obésité entrainerait une augmentation de la production du neuropeptide Y(45), conduisant à une diminution de la pulsativité de la GnRH (46) et donc à un hypogonadisme hypogonadotrope, avec diminution de la production des gonadotrophines : LH et FSH (36).

Dans notre étude, seule la FSH est abaissée dans le groupe des obèses dysovulantes. On pourrait alors supposer que l'hypogonadisme hypogonadotrope induit par l'hyperleptinémie touche de façon prépondérante la FSH, avec une LH préservée. Mais cela n'expliquerait pas la différence de FSH entre les 2 groupes après ajustement sur le BMI, puisqu'avec un BMI et un tour de taille identique la leptinémie serait a priori la même entre les 2 groupes. On pourrait alors évoquer une sensibilité à la leptine différente entre les deux groupes.

D'autres adipokines, telles que l'adiponectine, l'interleukine 6, le PAI1 (Plasminogène activator inhibitor de type 1) ou encore le TNF α , ont été rapportés par certains auteurs comme ayant des effets sur l'ovulation, mais ceux-ci sont peu clairs et encore trop peu étudiés (47).

Les désordres hormonaux liés l'obésité sont donc multiples, pouvant entraîner des troubles du cycle avec une dysovulation. Ces troubles régressent souvent après perte de poids, avec normalisation des cycles (4).

L'obésité n'affecte pas uniquement l'ovulation. Elle altère également la qualité ovocytaire et la qualité endométriale pouvant entraîner un échec d'implantation (4). De plus, elle aggrave les manifestations cliniques et biologiques des patientes porteuses

d'un SOPK (48). En Assistance Médicale à la Procréation (AMP) l'obésité est un facteur de risque majeur d'échec (6)(49), avec notamment une augmentation des doses de gonadotrophine nécessaire à la stimulation, une augmentation de la durée de la stimulation, une augmentation de l'asynchronisme folliculaire, une diminution du nombre d'ovocytes ponctionnés, une réduction de taux de grossesse obtenu... (4).

Les effets négatifs sur la fertilité de l'obésité, que ce soit au niveau de l'ovulation, de la qualité ovocytaire et endométriale, ou de la mauvaise réponse à l'AMP sont réversibles avec la perte de poids. En effet, la fertilité de ces femmes s'améliore rapidement après réduction pondérale, notamment après une chirurgie bariatrique (4)(50).

Dans notre étude, la FSH est corrélée négativement au BMI, toutes patientes confondues. Ce résultat n'a pas été rapporté par d'autres auteurs dans la littérature. Cependant, la différence de FSH entre les 2 groupes n'est pas expliquée uniquement par la différence de BMI, comme nous le montre l'analyse multivariée. BMI et FSH expliquent donc la dysovulation de façon indépendante.

Dans la littérature, un taux abaissé de FSH a déjà été mis en cause dans la dysovulation.

En effet dans le SOPK, une baisse significative des taux de FSH a été rapportée (51). Cette diminution subtile de la FSH n'est pour le moment pas bien expliquée. Certains auteurs ont évoqué le rôle de l'augmentation pathologique de la fréquence des pulses de GnRH observée dans le SOPK. Celle-ci conduirait à une augmentation des concentrations sériques de LH, aux dépens de la FSH (52). On pourrait parler de déficit relatif en FSH. L'hypertonie de la LH entraîne une augmentation la production d'androgènes par les cellules de la thèque, tandis que le déficit relatif en FSH limite l'aromatation de ces androgènes en estrogènes par les cellules de la granulosa et altère la maturation folliculaire et donc l'ovulation (53). Ce déficit relatif en FSH pourrait donc être un des facteurs qui expliquerait les troubles du cycle caractéristiques de ce syndrome.

La FSH plus basse chez les obèses dysovolantes est-elle une cause ou une conséquence de la dysovulation ?

On peut envisager plusieurs hypothèses sur le lien de cause à effet entre une FSH basse et dysovulation. La FSH étant l'hormone de la folliculogénèse (56), on peut supposer tout d'abord qu'en deçà d'un certain seuil de FSH, la stimulation de la croissance folliculaire est insuffisante et la sélection du follicule dominant ne s'opère plus.

On peut aussi formuler l'hypothèse qu'un taux de FSH plus bas ne permet plus de lutter contre les facteurs inhibiteurs de la folliculogénèse. Par exemple, on peut évoquer le rôle négatif de l'AMH dans le recrutement folliculaire et les conséquences d'un plus faible taux de FSH sur l'action de cette AMH.

Des modèles murins (souris invalidées pour le gène de l'AMH : AMHKO) ont permis de montrer que l'AMH inhiberait le recrutement folliculaire initial, empêchant l'épuisement prématuré des follicules primordiaux (57). L'AMH aurait également un rôle inhibiteur sur le recrutement cyclique des follicules par inhibition de la réponse folliculaire à la FSH. In vitro, les follicules ont une sensibilité accrue à la FSH en l'absence d'AMH (58). On peut donc supposer que devant des taux abaissés de FSH, l'effet inhibiteur de l'AMH sur le recrutement folliculaire serait accru et entraînerait une dysovulation par défaut de sélection du follicule dominant.

Si l'on peut envisager que le taux plus bas de FSH soit la cause de la dysovulation chez les obèses dysovulantes, il faut également envisager le fait que ces moindres taux de FSH soient plutôt une conséquence de la dysovulation.

En effet, en l'absence d'ovulation, il n'y a pas de formation du corps jaune et donc pas de lutéolyse (56). Il n'y a donc pas de chute d'inhibine A et d'estradiol, pas d'élévation intercyclique de FSH et donc pas de fenêtre de FSH (59)(60). Ceci entraîne une baisse des taux de FSH en début de cycle (date à laquelle a été réalisé le recueil de données).

Une des limites de notre étude est le petit nombre de patientes incluses dans les 2 groupes. En effet, en remontant jusqu'en 2011 et en étudiant le dossier de chaque patiente ayant réalisé un bilan en hôpital de jour pour trouble du cycle dans notre grand centre (10 dossiers chaque semaine), il n'a été possible d'inclure que 30 patientes obèses ne présentant aucune autre pathologie connue de l'ovulation. En effet, si de nombreuses patientes obèses dysovulent, rares sont celles pour qui ce trouble n'est pas associé à un SOPK.

Concernant les témoins, elles présentent en moyenne un BMI plus faible que les patientes obèses dysovulantes. Il a été en effet difficile de trouver des témoins normo-ovulantes avec un BMI similaire à celui des patientes dysovulantes. Au-delà d'un certain seuil de BMI, la dysovulation serait-elle systématique ?

Durant l'inclusion des patientes obèses dysovulantes et dans l'analyse des données, il n'a pas été fait de distinction entre les patientes réalisant le recueil de donnée lors de règles spontanées ou lors de règles déclenchées par un progestatif (Didrogesterone, très peu antigonadotrope). On ne peut pas écarter le fait que ce progestatif, bien que très peu anti-gonadotrope, entraîne une petite baisse des taux de FSH. Ceci peut être à l'origine d'un biais, avec baisse artificielle des taux de FSH dans le groupe obèses dysovulantes.

Quoiqu'il en soit, la baisse de la FSH en cas de dysovulation associée uniquement à une obésité est mal expliquée et nécessite des investigations supplémentaires pour comprendre pourquoi à BMI égal, la FSH est plus basse chez les obèses dysovulantes que chez les obèses normo-ovulantes et pour comprendre le lien entre FSH basse et dysovulation.

CONCLUSION

Dans notre étude pilote, les patientes obèses dysovulantes présentent non seulement un BMI, une insulïnémie et un tour de taille plus élevés que dans le groupe témoin obèse, mais également un taux de FSH significativement plus bas et ce même après ajustement sur le BMI. Ce résultat relativement inédit et intéressant nécessite d'être confirmé par une étude de plus grande ampleur, centrée spécifiquement sur la FSH. A ce stade, on ne peut non plus conclure sur le fait que ce taux bas de FSH soit une cause ou une conséquence de la dysovulation.

Cependant, il faut garder à l'esprit que si l'obésité est un facteur de risque d'infertilité, la plupart des femmes obèses conçoivent sans difficulté (61).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WHO | Obesity and overweight [Internet]. WHO.. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [Internet]. Disponible sur: <https://sftp.rch.cm/france/fr/03-10-12/index.html?module1&module2&module3&module4&module5&module6>
3. Lobert M, Pigeyre M, Gronier H, Catteau-Jonard S, Robin G. [Contraception and obesity]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* nov 2015;43(11):740-7.
4. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reprod Camb Engl.* sept 2010;140(3):347-64.
5. Best D, Bhattacharya S. Obesity and fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;24(1):5-10.
6. 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):433-44.
7. 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.* juill 1994;171(1):171-7.
8. Sarfati J, Young J, Christin-Maitre S. Obésité et fertilité de la femme. *Ann Endocrinol.* sept 2010;71:S49-53.
9. Law DCG, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and Time to Pregnancy. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2007;22(2):414-20.
10. Hippocrates, Littré E. Oeuvres complètes d'Hippocrate: 2. Bailliere; 1840. 786 p.
11. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes.* 1979;3(1):57-73.
12. Alves MG, Jesus TT, Sousa M, Goldberg E, Silva BM, Oliveira PF. Male fertility and obesity: are ghrelin, leptin and glucagon-like peptide-1 pharmacologically relevant? *Curr Pharm Des.* 2016;22(7):783-91.

13. Chambers TJ, Richard RA. The impact of obesity on male fertility. *Horm Athens Greece*. oct 2015;14(4):563-8.
14. Davidson LM, Millar K, Jones C, Fatum M, Coward K. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Hum Fertil Camb Engl*. sept 2015;18(3):184-93.
15. Guideline on the management of premature ovarian insufficiency [Internet].. Disponible sur: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>
16. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod Oxf Engl*. nov 2011;26(11):3123-9.
17. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. juin 2014;20(3):370-85.
18. Pasquali R, Zanutti L, Fanelli F, Mezzullo M, Fazzini A, Morselli Labate AM, et al. Defining hyperandrogenism in women with Polycystic Ovary Syndrome: a challenging perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 10 mars 2016;jc20154009.
19. Dewailly D, Pigny P, Soudan B, Catteau-Jonard S, Decanter C, Poncelet E, et al. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2010;95(9):4399-405.
20. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss A-C, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2006;91(10):3922-7.
21. Moriyama M, Hayashi N, Ohyaib C, Mukai M, Kawano S, Kumagai S. Performance evaluation and cross-reactivity from insulin analogs with the ARCHITECT insulin assay. *Clin Chem*. juill 2006;52(7):1423-6.
22. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod Oxf Engl*. mars 2003;18(3):598-603.
23. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev*. oct 2013;71 Suppl 1:S3-8.
24. Douchi T, Kuwahata R, Yamamoto S, Oki T, Yamasaki H, Nagata Y. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand*. févr 2002;81(2):147-50.
25. Morán C, Hernández E, Ruíz JE, Fonseca ME, Bermúdez JA, Zárate A. Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47(1):1-5.

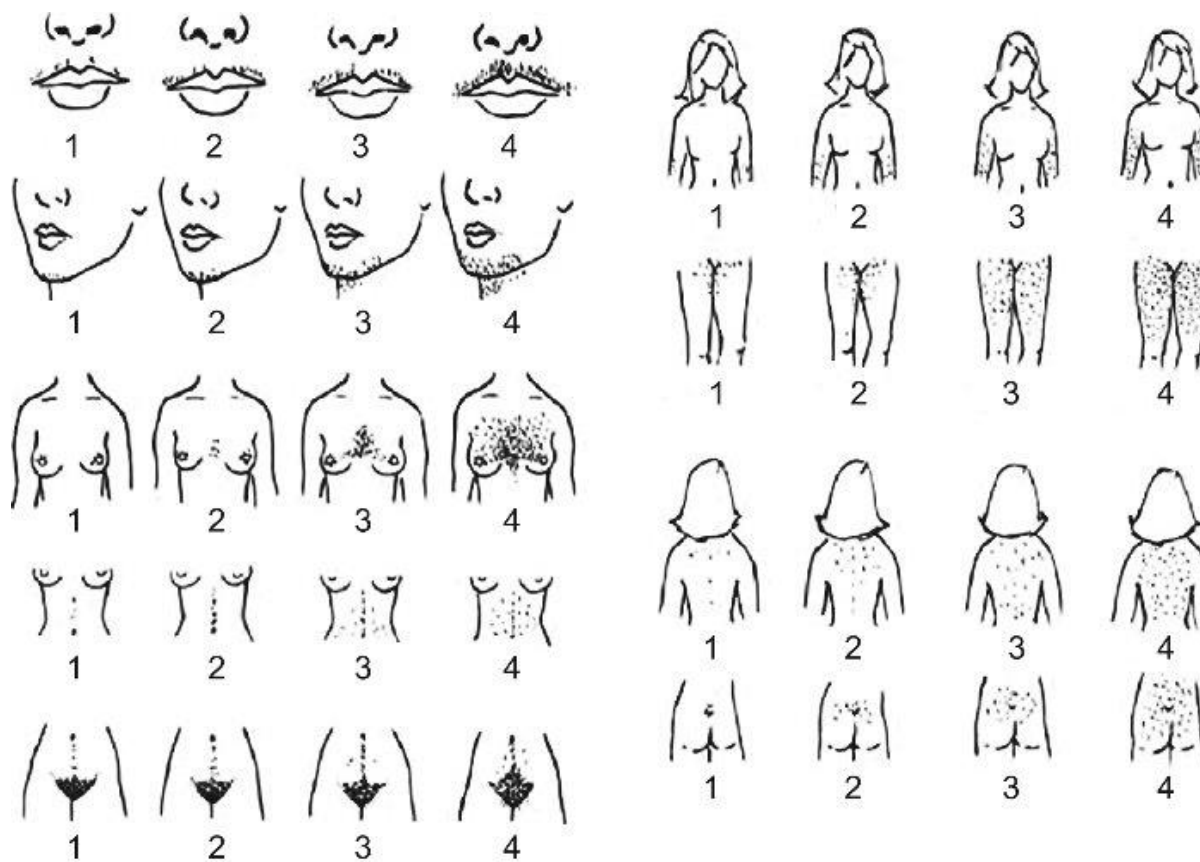
26. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev.* 1998;10(1):55-63.
27. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online.* mai 2006;12(5):542-51.
28. Burcelin R, Thorens B, Glauser M, Gaillard RC, Pralong FP. Gonadotropin-releasing hormone secretion from hypothalamic neurons: stimulation by insulin and potentiation by leptin. *Endocrinology.* oct 2003;144(10):4484-91.
29. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* août 1999;20(4):535-82.
30. Moret M, Stettler R, Rodieux F, Gaillard RC, Waeber G, Wirthner D, et al. Insulin modulation of luteinizing hormone secretion in normal female volunteers and lean polycystic ovary syndrome patients. *Neuroendocrinology.* 2009;89(2):131-9.
31. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G, et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2007;92(7):2468-73.
32. Bützow TL, Lehtovirta M, Siegborg R, Hovatta O, Koistinen R, Seppälä M, et al. The decrease in luteinizing hormone secretion in response to weight reduction is inversely related to the severity of insulin resistance in overweight women. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2000;85(9):3271-5.
33. 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.* mai 2009;94(5):1533-40.
34. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 1999;84(4):1470-4.
35. Dewailly D, Cortet-Rudelli C, Deroubaix-Allard D. Markers of abdominal adipose tissue in women: relationship to ovarian function. *Trends Endocrinol Metab TEM.* févr 1998;9(2):68-71.
36. Tortoriello DV, McMinn J, Chua SC. Dietary-induced obesity and hypothalamic infertility in female DBA/2J mice. *Endocrinology.* mars 2004;145(3):1238-47.
37. Tortoriello DV, McMinn JE, Chua SC. Increased expression of hypothalamic leptin receptor and adiponectin accompany resistance to dietary-induced obesity and infertility in female C57BL/6J mice. *Int J Obes* 2005. mars 2007;31(3):395-402.
38. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biol Reprod.* 2 janv 1999;60(2):216-22.
39. Messinis IE, Milingos SD. Leptin in human reproduction. *Hum Reprod Update.* févr 1999;5(1):52-63.

40. Tong Q, Xu Y. Central Leptin Regulation of Obesity and Fertility. *Curr Obes Rep.* 1 déc 2012;1(4):236-44.
41. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 26 mars 1998;392(6674):398-401.
42. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* mars 2002;77(3):433-44.
43. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 1999;84(3):1072-6.
44. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology.* juin 2000;141(6):1971-6.
45. Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F. Boucle régulatrice entre le neuropeptide Y et la leptine et son altération chez le rongeur obèse. *médecine/sciences.* 1998;14(8-9):907.
46. Khorram O, Francis Pau K-Y, Spies HG. Release of hypothalamic neuropeptide Y and effects of exogenous NPY on the release of hypothalamic GnRH and pituitary gonadotropins in intact and ovariectomized does in vitro. *Peptides.* mars 1988;9(2):411-7.
47. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update.* oct 2006;12(5):585-601.
48. Dewailly D. [Obesity and polycystic ovary syndrome: reproductive issues]. *Bull Académie Natl Médecine.* avr 2008;192(4):649-59; discussion 659-60.
49. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R, et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2011;26(1):245-52.
50. Milone M, De Placido G, Musella M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Campana G, et al. Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Obes Surg.* févr 2016;26(2):443-51.
51. Desforges-Bullet V, Gallo C, Lefebvre C, Pigny P, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Increased anti-Müllerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* juin 2010;94(1):198-204.
52. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Paul SJ, Ortolano GA, Kelch RP. Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Recent Prog Horm Res.* 1991;47:155-87; discussion 188-9.

53. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 10 mars 2012;77(4):332-7.
54. Tessaro I, Modena SC, Franciosi F, Sivelli G, Terzaghi L, Lodde V, et al. Effect of oral administration of low-dose follicle stimulating hormone on hyperandrogenized mice as a model of polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* [Internet]. 6 oct 2015;8. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594749/>
55. Catteau-Jonard S, Pigny P, Reyss A-C, Decanter C, Poncelet E, Dewailly D. Changes in Serum Anti-Müllerian Hormone Level during Low-Dose Recombinant Follicular-Stimulating Hormone Therapy for Anovulation in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2007;92(11):4138-43.
56. Robin G, Catteau-Jonard S. Chapitre 6 - Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In: *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 63-79. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294701542000066>
57. Fouquet A, Catteau-Jonard S, Peigné M, Pigny P, Dewailly D. [Usefulness and indications of AMH assay in women]. *Ann Biol Clin (Paris)*. déc 2014;72(6):681-8.
58. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reprod Camb Engl*. nov 2002;124(5):601-9.
59. Dubest C, Pugeat M. Gonadotrophines hypophysaires: physiologie et exploration fonctionnelle. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2005;2(4):1-8.
60. Chabbert Buffet N, Djakoure C, Maitre SC, Bouchard P. Regulation of the human menstrual cycle. *Front Neuroendocrinol*. juill 1998;19(3):151-86.
61. Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ* [Internet]. 2010;340. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2886194/>

ANNEXES

ANNEXE 1 : SCORE DE FERRIMAN ET GALLWAY



ANNEXE 2 : DONNEES PATIENTES OBESES DYSOVULANTES 1/2

Patiente	AGE	F&G	Poids	Taille	BMI	TT	Testo	Androst	DHAS	17 OHP	Estradiol	AMH	LH	FSH	SBP	Ins	Surface OD	Surface OG	CFA D	CFA G	CFA
1	23	0	85	1,61	33	91	0,41	1,33	7,90	0,68	46,00	34,30	1,30	2,70	14,90	3,80	3,78	3,00	18	7	12,5
2	35	3	143	1,66	52	117	0,46	0,72	3,20	0,13	37,00	20,40	1,10	3,20	37,10	11,20	4,80	4,70	12	14	13
3	33	0	105	1,62	40,5	117	0,19	0,68	1,70	0,14	29,00	32,00	1,20	2,50	21,30	14,00	3,96	2,98	14	11	12,5
4	22	0	87,5	1,73	30	84	0,26	1,32	5,70	0,57	31,00	34,30	2,00	4,10	30,50	5,30	4,70	4,30	20	16	18
5	27	0	130,5	1,66	47	140	0,28	0,62	5,50	0,15	36,00	7,30	1,50	3,80	28,00	19,50					0
6	30	2	116,5	1,69	41	125	0,23	0,89	5,20	0,28	36,00	18,20	3,20	5,00	16,60	7,10	6,60	2,80	8	5	6,5
7	26	0	122	1,63	46	124	0,21	0,64	3,70	0,51	35,00	18,70	1,80	3,40	22,90	25,40		2,30			
8	33	0	113,5	1,66	41	127	0,34	1,21	5,60	0,39	36,00	16,00	3,70	4,50	41,90	16,20	6,82	5,52	11	7	9
9	26	0	113,5	1,61	44	108	0,35	0,76	1,40	0,27	65,00	9,30	2,30	5,90	25,70	45,20	3,53	3,15	12	8	10
10	28	5	100	1,61	38,5	99	0,33	0,84	4,30	0,32	36,00	16,10	1,80	3,40	44,60	5,50	5,30	4,12	6	10	8
11	30	4	127,9	1,63	48	133	0,29	0,33	3,60	0,35	42,00	17,80	2,10	3,80	20,60	7,70	3,20	2,70	14	14	14
12	34	8	116	1,67	42	124	0,08	0,6	3,3	0,17	56	11,5	2,8	3,8	49,3	5,2	4,61	5,86	13	8	10,5
13	29	0	156	1,73	51	150	0,23	0,31	2,1	0,28	35	15	2,9	5,9	13,1	17	4,2	4,8	7	9	8
14	24	0	92	1,65	33,8	110	0,19	0,8	3,1	0,32	27	32,9	2	3,8	39,1	13,2	3,1	3	18	12	15
15	29	0	86,5	1,62	37,5	96	0,26	0,95	7,20	0,18	22,00	35,70	3,60	4,40	29,30	3,60	3,40	3,50	15	9	12

F&G : Score de Ferriman et Gallway

Poids en kg

Taille en m

BMI en kg/m²

TT : Tour de Taille en cm

Testo : Testostérone en ng/ml

Androst : Androsténone en ng/ml

DHAS en µmol/l

17OHP : 17 hydroxyprogesterone en ng/ml

Estradiol en pg/ml

AMH en pmol/l

LH en UI/L

FSH en UI/L

SBP en nmol/L

Ins : Insulinémie en mUI/L

Surfaces OD (ovaire droit) et **OG** (ovaire gauche) en cm²

CFA : Comptage folliculaire antral

ANNEXE 2 : DONNEES PATIENTES OBESES DYSOVULANTES 2/2

Patiente	AGE	F&G	Poids	Taille	BMI	TT	Testo	Androst	DHAS	17 OHP	Estradiol	AMH	LH	FSH	SBP	Ins	Surface OD	Surface OG	CFA D	CFA G	CFA
16	34	1	92	1,62	35	103	0,26	2,37	3,50	0,34	38,00	14,00	2,60	4,90	25,20	4,40	3,30	4,80	5	8	6,5
17	34	0	111,5	185	32	107	0,21	1,24	3,60	0,39	27,00	10,20	6,10	6,60	21,90	4,80	4,00	2,87	13	10	11,5
18	25	0	107	165	36	115	0,19	1,60	3,00	0,25	49,00	39,70	1,80	4,40	40,50	9,70	5,90	4,80	11	12	11,5
19	33	4	111,5	159	44	108	0,20	1,22	3,20	0,29	33,00	12,60	2,10	3,80	17,60	4,50	5,00	4,40	9	7	8
20	36	0	132	1,64	52	137	0,27	2,23	3,50	0,31	41,00	14,50	5,70	5,80	21,00	15,80	2,58	2,63	8	8	8
21	31	4	101	167	36	106	0,21	1,38	1,80	0,13	42,00	17,40	1,10	3,30	33,40	17,30	6,90	3,00	3	6	4,5
22	24	0	98,6	1,58	41	99	0,16	0,79	3,30	0,48	40,00	26,30	3,60	5,10	49,20	5,00	4,90	1,60	18	14	16
23	34	0	92	1,75	30,5	101	0,14	0,80	2,50	0,33	28,00	31,00	1,60	5,10	11,70	6,60	2,79	4,28	10	18	14
24	17	7	117	1,7	40,5	113	0,18	1,13	3,30	0,37	33,00	34,00	1,90	3,30	11,70	21,80	4,00	3,10			0
25	20	7	137,5	1,78	43	114	0,57	1,31	4,90	20,20	48,00	46,80	4,70	4,90	20,20	14,80	3,60	3,70	9	6	7,5
26	30	0	113	1,73	38	111	0,20	0,98	4,20	0,74	25,00	19,00	3,80	4,50	36,40	8,70	4,38	2,39	14	8	11
27	35	4	89	1,61	34,36	91	0,51	0,85	2,00	0,66	42,00	22,20	2,60	4,40	48,00	4,00	4,79	3,46	11	15	13
28	38	10	163	169	57	143	0,26	0,73	4,30	0,83	42,00	10,20	6,90	5,70	17,70	11,60		1,90		10	5
29	22	4	88	1,7	31	97	0,25	1,10	5,80	0,54	21,00	34,30	3,00	3,10	36,50	9,20	5,70				
30	27	0	142	171	51	116	0,56	3,51	9,30	0,82	27,00	19,10	4,90	6,00	16,70	11,50	6,78	5,63	8	10	9

ANNEXE 3 : DONNEES TEMOINS OBESES NORMO-OVULANTES 1/2

Patiente	AGE	F&G	POIDS	TAILLE	BMI	TT	TESTO	ANDROS	DHAS	17 OHP	Estradiol	AMH	LH	FSH	SBP	INS	SURF OD	SURF OG	CFA D	CFA G	CFA
1	34	2	102	1,57	41	102	0,32	1,35	2,90	0,44	73,00	10,20	1,70	4,90	41,00	2,30	3,88	2,45	5		
2	32	0	109	1,65	40,5	102	0,34	1,62	4,00	0,81	20,00	16,40	1,70	4,10	26,00	3,40	4,90	3,50		7	
3	28	5	105	1,6	40,5	115	0,23	0,97	5,60	1,08	38,00	16,90	1,80	6,30	15,70	9,10	4,07	3,94	6	8	7
4	34		123	1,75	40	122	0,13	1,08	3,90	0,43	47,00	19,60	2,80	5,00	31,50	5,50	3,60	3,80	7	10	8,5
5	25	0	108	1,63	40	108	0,23	1,35	7,70	0,54	25,00	31,40	3,10	4,60	26,10	3,90	3,50	3,90	9	7	8
6	33	0	102	1,58	40	122	0,26	1,15	3,40	0,27	55,00	21,40	1,30	4,80	27,70	18,10	4,36	3,87	8	5	6,5
7	27	0	112	1,67	39	121	0,06	1,26	2,30	0,50	39,00	11,50	2,40	6,20	17,50	11,70	3,60	3,00	6	9	7,5
8	32	0	108	1,69	38,5	109	0,07	0,99	3,00	0,63	27,00	12,90	2,20	6,90	25,30	9,10	5,43	2,96	10	10	10
9	31	0	100	1,63	38	115	0,10	0,76	3,20	0,30	20,00	27,50	5,50	8,00	19,90	6,20	3,68	3,38	9	6	7,5
10	29	3	103	1,65	38	101	0,16	1,37	4,90	0,40	29,00	15,50	1,70	5,40	33,30	9,50	4,30	3,60	10	13	11,5
11	33	5	97	1,6	37,7	104	0,32	1,32	3,70	0,55	33,00	24,50	5,10	5,70	49,70	8,60	2,60	2,20	7	8	7,5
12	32	5	78	1,46	37	106	0,13	0,71	1,90	0,36	25,00	13,90	1,10	5,00	20,20	6,10	3,84	3,16	9	9	9
13	29	0	92	1,6	36	96	0,27	0,93	3,30	0,34	36,00	23,30	2,00	7,60	29,60	4,60	4,65	3,03	7	5	6
14	30	2	88	1,57	36	93	0,07	0,50	1,50	0,10	20,00	23,00	2,90	5,40	28,30	13,90	4,60	2,80	15	10	12,5
15	21	1	93	1,63	35,1	107	0,20	1,44	2,90	0,37	27,00	21,00	2,00	8,40	32,80	10,60	4,00	5,00	6	10	8
16	28		95	1,65	35	103	0,17	1,04	4,50	0,40	43,00	25,80	1,80	6,30	37,90	13,60	5,09	4,10	17	9	13
17	34	0	86	1,57	35	101	0,32	1,87	4,80	0,39	51,00	18,80	1,30	5,30	31,60	7,70	3,33	3,38	8	8	8
18	28	0	94	1,63	35		0,37	0,84	5,70	0,49	47,00	21,00	1,80	3,00	19,60	7,90	3,40	3,87	6	6	6
19	29	0	100	1,72	34	100	0,21	1,22	8,10	0,56	18,00	27,70	1,60	3,60	25,90	9,40	4,23	3,99	10	13	11,5
20	29	1	86	1,61	33,5	87,5	0,36	1,09	4,50	0,51	37,00	27,50	4,50	5,80	71,40	8,30	4,03	2,80	9	8	8,5
21	27	0	83	1,61	33	100	0,19	1,46	2,70	0,31	31,00	16,20	1,40	7,00	44,40	11,00	3,50	3,30	4	11	7,5
22	26	0	104	1,76	33	106	0,16	1,40	2,20	0,53	15,00	8,40	2,60	6,70	15,90	9,70	3,41	3,37	8	4	6

ANNEXE 3 : DONNEES TEMOINS OBESES NORMO-OVULANTES 2/2

Patiente	AGE	F&G	POIDS	TAILLE	BMI	TT	TESTO	ANDROS	DHAS	17 OHP	Estradiol	AMH	LH	FSH	SBP	INS	SURF OD	SURF OG	CFA D	CFA G	CFA
23	34	0	99	1,74	33	91,5	0,20	0,50	4,00	0,34	47,00	12,00	3,20	6,40	20,60	7,50	4,17	4,22	7	7	7
24	35	2	89	1,64	33	102	0,19	0,93	4,50	0,36	44,00	23,20	2,90	5,50	27,10	2,60	3,77	2,94	9	10	9,5
25	32	0	104	1,77	33	97	0,21	1,63	5,90	0,42	20,00	10,00	3,50	5,90	38,50	4,20	3,58	3,70	12	14	13
26	31	0	102	1,71	33	95	0,15	1,26	3,80	0,16	27,00	15,50	1,30	5,40	20,50	3,80	2,92	5,27	8	9	8,5
27	33	0	97	1,73	32,5	91	0,21	1,15	2,70	0,58	29,00	17,10	2,90	10,00		5,40	3,30	2,50	11	9	10
28	29	0	83	1,6	32,5	97	0,31	1,31	7,80	0,41	39,00	11,20	2,10	6,20	29,00	2,90	2,70	1,90	11	8	9,5
29	27	0	86	1,62	32,5	89	0,18	0,91	2,50	0,37	23,00	33,50	2,70	4,70	16,40	6,10	3,30	2,90	15	14	14,5
30	28,5	0	84	1,61	32	94	0,10	1,10	2,00	0,10	40,00	26,30	4,00	4,10	51,50	1,10	4,66	3,19	10	9	9,5
31	24		96	1,71	32	100	0,15	1,03	3,40	0,55	34,00	32,30	2,50	4,80	23,40	16,40	5,00	2,80	14	10	12
32	31	0	98	1,78	32	92	0,19	1,43	4,00	0,38	28,00	14,00	4,90	4,90	29,60	3,70	3,58	5,01	6	7	6,5
33	23	3	85	1,62	31,5	96	0,32	1,00	6,70	0,26	53,00	17,10	3,00	5,20	22,50	3,90	2,10	2,40	10	17	13,5
34	26	4	83,5	1,63	31,4	99	0,27	1,66	10,10	0,37	31,00	17,20	4,30	8,60	13,70	13,00	3,87	3,13	8	14	11
35	29		73	1,53	31,2	98	0,08	0,80	3,60	0,30	50,00	14,60	2,90	4,90	26,00	0,70	3,70	4,60	8	7	7,5
36	30	0	88	1,68	31	93	0,41	1,30	2,60	0,46	61,00	20,40	2,30	7,20	61,70	5,30	2,80	4,20	8	10	9
37	30	0	89	1,69	31	97	0,25	1,75	4,10	0,76	25,00	10,40	4,20	6,30	27,90	19,70	2,87	2,26	10	7	8,5
38	30	3	90	1,7	31	87	0,24	1,71	7,80	0,44	37,00	20,10	2,00	4,50	35,80	4,00	3,00	3,00	11	11	11
39	32	0	75	1,55	31	83	0,25	1,04	1,90	0,28	35,00	14,00	5,70	6,20	45,70	4,00	3,50	3,90	8	11	9,5
40	31	3	92	1,73	30,7	95	0,18	1,07	4,40	0,27	33,00	33,90	3,80	4,70	33,10	4,70	3,92	3,71	7	9	8
41	25	0	80	1,62	30,5	83	0,37	1,54	2,80	0,70	21,00	23,20	1,80	7,20	12,00		3,60	3,90			
42	28		84	1,65	30	90	0,18	0,91	3,80	0,45	37,00	26,10	4,60	5,00	40,00	3,30	2,70	4,50	10	11	10,5
43	22	0	87	1,73	30	98	0,24	1,23	3,20	0,58	38,00	33,00	7,70	7,20	55,80	4,10	5,25	3,30	10	10	10
44	35	1	83	1,62	30	97	0,28	1,00	1,80	0,43	56,00	15,60	3,80	5,60	39,30	10,60	4,90	3,60	10	6	8
45	32	0	90	1,73	30	83	0,48	1,68	4,00	0,35	32,00	22,60	3,90	5,60	29,60	2,80	3,65	4,21	11	13	12

AUTEUR : Nom : BRUNEL

Prénom : Anne

Date de Soutenance : 7 juin 2016

Titre de la Thèse : EXPLORATION DE LA DYSOVULATION CHEZ LES FEMMES OBESSES NON SOPK

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Gynécologie Endocrinienne

DES : Médecine Générale

Mots-clés : Obésité, Dysovulation, Infertilité

Résumé :

CONTEXTE : L'obésité, problème de santé publique en constante augmentation, a un impact négatif bien connu sur la fertilité, notamment en multipliant par 3 la prévalence des troubles du cycle. La plupart de ces troubles sont liés à un SOPK concomitant, mais l'obésité est en elle-même une cause de dysovulation. Hors, les femmes obèses dysovulantes non SOPK sont très peu étudiées.

METHODE : Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, dans le service de gynécologie endocrinienne de l'hôpital Jeanne de Flandre de Lille. Les données anthropomorphiques, biologiques et échographiques recueillies entre 2011 et 2014 d'un groupe de patientes obèses dysovulantes ont été comparées à celles d'un groupe de patientes obèses normo-ovulantes. Etaient exclues les patientes de plus de 35 ans et celles présentant une pathologie de l'ovulation connue, notamment un SOPK.

RESULTATS : 30 patientes ont été incluses dans le groupe « obèses dysovulantes » et 45 dans le groupe témoin. Dans le groupe obèses dysovulantes, le BMI était en moyenne significativement plus élevé que dans le groupe témoin, tout comme le tour de taille et l'insulinémie ($p < 0.0001$). La FSH y était en revanche plus basse ($p < 0.0001$). Aucune autre différence n'a été significativement mise en évidence entre les deux groupes. En considérant toutes les patientes, la FSH était corrélée négativement au BMI ($\rho = -0.242$, $p = 0.036$). Après ajustement sur le BMI, seule la différence de FSH persistait entre les 2 groupes.

CONCLUSION : Le taux de FSH plus bas chez les obèses dysovulantes pourrait donc expliquer cette dysovulation. Dans le SOPK, un taux de FSH abaissé a déjà été mis en évidence. Selon certains auteurs, les troubles ovulatoires chez les obèses pourraient être attribués à un hypogonadisme hypogonadotrope, médié par la leptine.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Didier DEWAILLY

Asseseurs : Monsieur le Professeur Pascal PIGNY

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Cathy HURE

Directeur de Thèse : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD