

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 06/10/2017

par

CAMILLE PLAS

né(e) le 25/04/1989 à Limoges

Impact de l'obésité sur la fécondabilité des femmes :
Etude rétrospective sur 670 femmes menée dans le C.H.U. de Limoges

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

M^{me} le Professeur YARDIN Catherine

M le Professeur AUBARD Yves

M le Maître de Conférence JESUS Pierre

M^{me} le Docteur GSCHWIND Marion

Présidente
et directrice de thèse

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL



DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE



NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan



PAUTOU-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
LOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE



PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)



Remerciements

A notre maître, présidente du jury et directrice de thèse

Au Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

Professeur des Universités de Diabétologie, Endocrinologie et Maladies métaboliques

Je vous remercie pour votre écoute, votre patience et votre gentillesse. Vous m'avez accompagnée tout au long de ma formation avec un enseignement de grande qualité. Je vous suis reconnaissante pour l'implication et l'aide précieuse que vous m'avez apportées dans l'écriture de ma thèse.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect.



A notre maître et juge

Au Professeur Catherine YARDIN

**Professeur des Universités en Cytogénétique, Cytologie, Histologie, Biologie cellulaire
et Assistance médicale à la procréation**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail. Je vous remercie d'avoir permis d'élargir ma formation en assistance médicale à la procréation en m'ayant accueillie dans votre service.

Soyez assurée de toute ma considération et de mon respect.



A notre maître et juge

Au Professeur Yves AUBARD
Professeur des Universités en Gynécologie-obstétrique

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail. Votre collaboration et celle de toute votre équipe a été précieuse dans l'élaboration de ma thèse.

Soyez assuré de toute ma considération et de mon respect.



A notre maître de conférence et juge

Au Maître de Conférence des Universités Pierre JESUS

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jugement de mon travail.

Soyez assuré de toute ma considération et de mon respect.



A notre membre invité

Au Docteur Marion GSCHWIND

Ancienne chef de clinique en Diabétologie, Endocrinologie et Maladie métaboliques

Marion, tous les remerciements du monde ne suffiraient pas à dire à quel point ton amitié et ton enseignement m'ont été précieux dans ma formation. Merci pour tout ce que tu m'as appris et apporté au travail, mais aussi, et surtout, sur le plan personnel.

Sois assurée de toute mon amitié la plus sincère



Et puis bien sur, des milliers de mercis :

A David (et Goliath !) au plus merveilleux des hommes. Merci pour ton optimisme sans faille, ton soutien et ta tendresse de tous les jours. A tous nos futurs projets (je sens que je vais souvent devoir prendre l'avion ... !) et aux belles années à venir ensemble.

A mes parents et à mon frère qui m'ont accompagnée durant toutes ces longues années d'étude ! Merci de m'avoir soutenue et d'avoir été à mes côtés depuis toujours.

A toute ma famille que j'aimerais voir plus souvent (et qui se demande dans combien d'année j'aurai enfin fini !)

A Moe, ma belle rencontre de l'internat (malgré ce premier contact en pantalon rouge !) à nos fous rires et toutes nos folles péripéties

A Sam à ta joie de vivre et ton brin de folie qui me font tant rire

A Popo à nos pauses café et nos aventures de congrès (qui ne sont pas finies !)

A tous mes anciens cointernes avec qui j'ai partagé ces semestres d'internat si vite passés : Teddy sans qui Tulle n'aurait pas été pareil, Sylvain le breton, Béné la maman de néphrologie, Marie alex qui m'a tant appris sur la pédiatrie, Géraldine, Léa, à toutes les filles de pédiatrie (Angélique, Audrey, Fanny, Rachel, Pauline...) et tous les autres !

A ma fidèle Gwendo et notre longue amitié, à nos conversations qui s'éternisent et nos fous rires qui restent indemnes malgré la distance

A toutes les copines de la fac, Clairette, Nono, Alice, Laure, Amandine, Sunni, Lauriane et nos soirées mémorables !

Aux poulettes du lycée en espérant qu'on rigolera encore de mêmes bêtises dans 50 ans !

Aux rencontres tullistes et ce joyeux premier semestre : Emma ma cardiologue préférée, Sylvine ma collègue de footing, Max et les autres

A Madame Archambeaud, Anne, Sophie, Sika, merci pour tout l'enseignement que vous m'avez apporté et votre disponibilité.

A toute l'équipe formidable du Cluclu dont l'expérience m'a souvent bien plus appris que les livres.

A toute l'équipe de PMA qui a pris le temps de me former (la manipulation de la pipette n'était pas gagnée !)

Et mille mercis au service de maternité de l'HME qui a distribué mes questionnaires aux patientes !



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers	3
Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique	8
Remerciements	11
Droits d’auteurs	17
Table des matières	18
Abréviations	19
Pré-requis.....	20
I. L’obésité	21
II. Fertilité.....	24
III. Relation obésité-fertilité	32
Etude Impact de l’obésité sur la fécondabilité des femmes en âge de procréer : étude rétrospective sur 670 patientes menée au C.H.U de Limoges	38
I. Introduction.....	39
II. Matériel et méthode	40
III. Résultats	44
IV. Discussion.....	54
V. Conclusion	68
Références bibliographiques	70
Annexes	80
Serment d’Hippocrate.....	83



Abréviations

AMP: aide médicale à la procréation

DNC : délai nécessaire à concevoir

FC : fausse couche

FIV : fécondation in vitro

FSH : hormone folliculo-stimulante

GEU : grossesse extra utérine

GnRh : gonadotrophin-releasing hormone

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

IMG : interruption médicale de grossesse

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

IVG : interruption volontaire de grossesse

LH : hormone lutéinisante

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR : odds ratio

SHBG: sex hormone-binding globulin

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

TH : tour de hanche

TT : tour de taille



Pré-requis



I. L'obésité

I.1. Définition

L'obésité est définie par un excès de masse grasse qui résulte généralement d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Elle est caractérisée par l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport entre le poids (P) sur la taille (T) au carré (P/T^2).

On parle d'obésité modérée ou de grade I pour un IMC entre 30 et 34,9 kg/m², d'obésité sévère ou grade II pour un IMC entre 35 et 39,9 kg/m² et d'obésité morbide ou grade III pour un IMC supérieur à 40 kg/m².

L'obésité androïde ou centrale est caractérisée par une distribution principalement abdominale des graisses. Elle est cliniquement définie par un rapport tour de taille/tour de hanche supérieur à 0,85 chez la femme et supérieur à 1 chez l'homme. L'obésité abdominale est un facteur important à considérer puisqu'elle caractérise l'obésité dite viscérale qui est associée au risque cardio-vasculaire. Elle se définit par le tour de taille qui entre dans la définition du syndrome métabolique avec selon les seuils du National Cholesterol Education Program (NCEP) un tour de taille supérieur à 88 cm pour la femme et 102 cm pour l'homme.

L'obésité gynoïde, à l'inverse, n'est que rarement associée au risque cardio-vasculaire.

I.2. Epidémiologie

L'obésité est une pathologie en constante progression en France et dans le monde. Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé, 35% des adultes sont atteints d'obésité dans le monde.

Selon l'étude ObEpi de 2012¹, la prévalence de l'obésité et du surpoids en France étaient respectivement était de 6% et 12% chez les femmes de 18 à 24 ans, de 11% et 21% chez les femmes de 25 à 34 ans, 16% et 21% chez les femmes de 35 à 44 ans. L'augmentation de la prévalence de l'obésité concerne toutes les catégories d'âge, surtout les femmes les plus jeunes avec une augmentation de 35% de l'obésité chez les jeunes femmes de 18 à 24 ans entre 2009 et 2012.

La prévalence de l'obésité féminine tend à augmenter plus rapidement que l'obésité masculine, même si on observe un ralentissement de la progression chez les deux sexes, en particulier pour les obésités de classe II et III chez la femme.



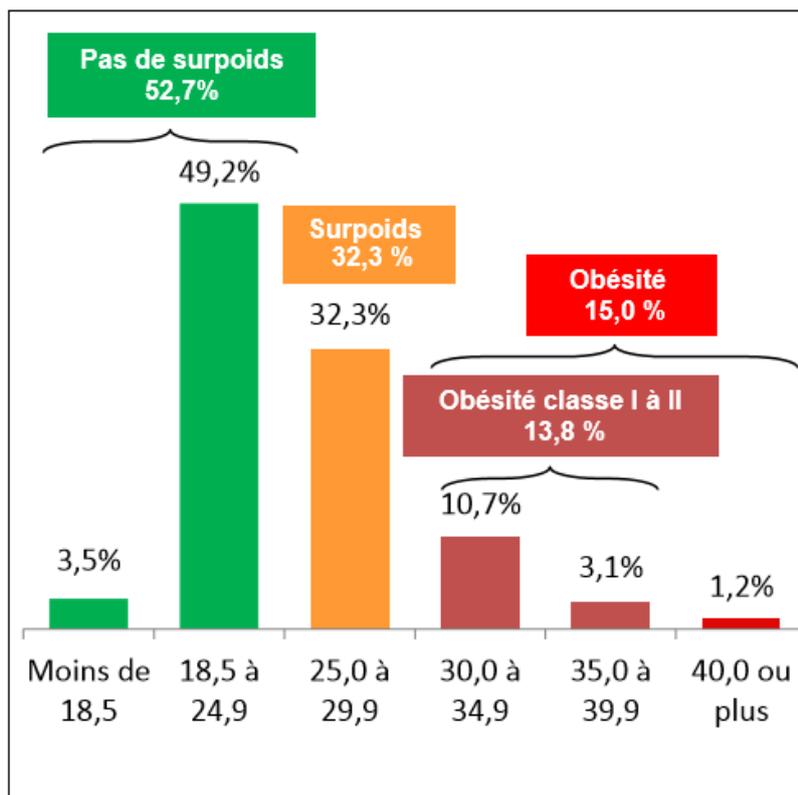


Figure 1 : Répartition de l'IMC en fonction de l'âge en France en 2012¹

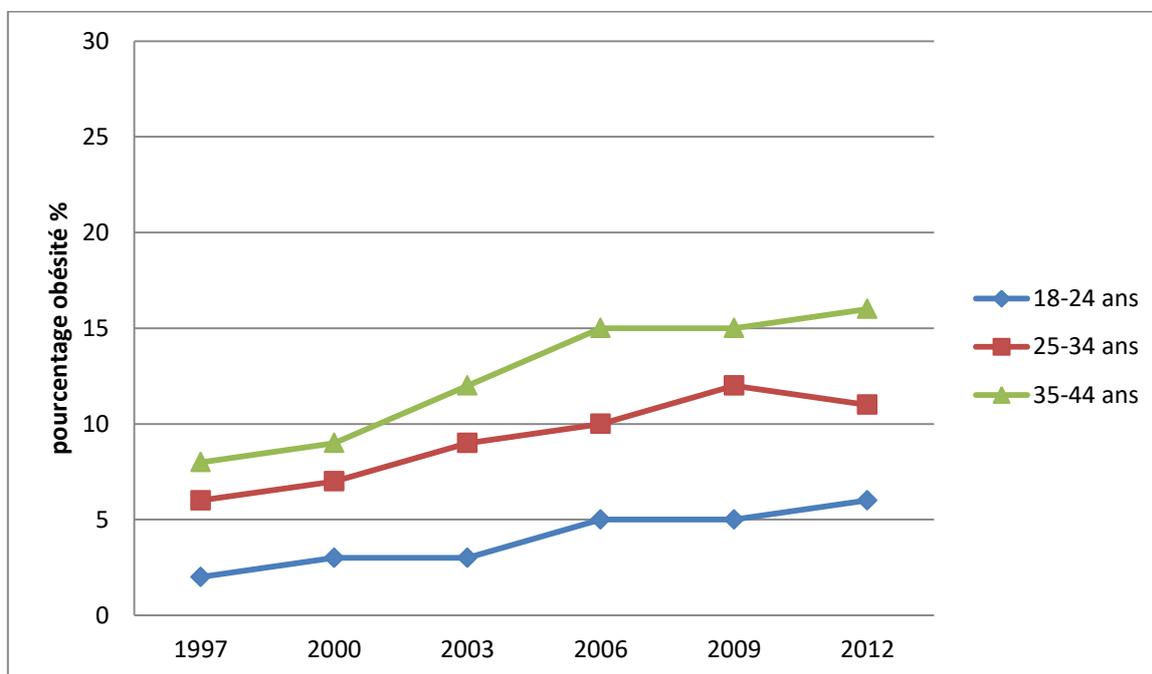


Figure 2 : Evolution de la prévalence de l'obésité chez les femmes en âge de procréer de 1997 à 2012¹

En Limousin, la prévalence de l'obésité entre 1997 et 2012 est passée de 8,1% à 17,8%.



En 2013 dans la cohorte Constance, une importante étude épidémiologique française, il était retrouvé une obésité abdominale chez 48,8% des femmes contre 41,6% des hommes avec les seuils cette fois-ci plus stricts de l'International Diabetes Federation (IDF) soit un tour de taille supérieur à 80 cm pour la femme et 94 cm pour l'homme.

I.3. Risques obstétricaux et néonataux

L'obésité est responsable d'une augmentation des risques obstétricaux et néonataux. On sait par ailleurs que les femmes obèses font plus de fausses couches que les femmes avec un statut pondéral normal dans les grossesses spontanées (OR=1,31 95% IC [1,18-1,46])² mais également plus de fausses couches à répétition. Il est admis que le risque de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique est augmenté, de même que les risques de macrosomie, de prématurité, d'accouchements par césarienne et de mortalité infantile³. Une revue de la littérature des 30 dernières années⁴ conclue à un sur-risque de diabète gestationnel avec un OR à 1.97 (95% IC 1.77 to 2.19) si surpoids, à 3.01 (95% IC 2.34 to 3.87) si obésité modérée et à 5.55 (95% IC 4.27 to 7.21) si obésité sévère, comparé à des femmes normo-pondérées.

Une importante étude de cohorte prospective suédoise récente portant sur plus 1,2 millions de nouveaux nés⁵ retrouve une augmentation du risque de malformations congénitales qui se majore progressivement dès le stade de surpoids maternel jusqu'à l'obésité de grade III. Il s'agit principalement de malformations cardiaques, du système nerveux central et des membres mais concernent également le système digestif et les organes génitaux. Si on compare au taux de malformations globales chez les femmes normo-pondérées (3,4%), ce pourcentage augmente progressivement avec l'élévation de l'IMC : 3,5% pour le surpoids, 3,8% pour l'obésité de grade I, 4,2% pour l'obésité de grade II, 4,7% pour l'obésité de grade III. Les risques relatifs ajustés (sur l'âge maternel, le tabagisme, la parité, le niveau d'éducation, la situation familiale et le sexe de l'enfant) sont respectivement de 1,05 [95% IC 1,02-1,07] ; 1,12 [95% IC 1,08-1,15] ; 1,23 [1,17-1,30] ; 1,37 [1,26-1,49].



II. Fertilité

II.1. Définition

La fertilité désigne la capacité biologique à concevoir.

Il existe plusieurs indices de mesure de la fertilité :

- **La fécondabilité**, désignant la probabilité mensuelle de conception en l'absence de contraception, hors de la période de gestation et de la période stérile temporaire suivant la fin d'une grossesse. Il correspond à la probabilité de concevoir au cours du cycle menstruel. On estime que la fécondabilité « normale » correspond à une probabilité de grossesse de 25% pour chaque cycle ovulatoire.

- **Le délai nécessaire à concevoir (DNC)** soit le nombre de cycles menstruels au terme desquels la grossesse est obtenue. Il dépend de la fécondabilité d'un couple (F). Le DNC correspond à $1/F$. On considère qu'un DNC « normal » est inférieur à 12 mois.

L'infertilité correspond à l'inaptitude de concevoir après une année de rapports sexuels réguliers sans contraception.

L'hypofertilité désigne l'absence de conception avant 12 mois d'exposition à la grossesse.

La stérilité est l'impossibilité absolue et définitive à concevoir.

La fécondité est le fait avéré d'avoir eu un enfant vivant.

Le taux de fécondité à un âge donné est le nombre d'enfants nés vivants des femmes de cet âge au cours de l'année, rapporté à la population moyenne de l'année des femmes de même âge. En 2016, l'INSEE rapporte un taux de fécondité en France de 2,6 pour les femmes de 15 à 24 ans, de 11,5 entre 25 et 29 ans, 12,9 entre 30 et 34 ans, 7,0 entre 35 et 40 ans, 0,8 entre 40 et 50 ans⁶.

II.2. Epidémiologie

Pour évaluer la fécondabilité des femmes, plusieurs méthodes de recueil de données sont possibles. Les études prospectives consistent à inclure les patients qui planifient leur grossesse, de les suivre en prospectif entre le moment de l'arrêt de la contraception et la conception. La méthode rétrospective fait appel à la mémoire des patients en leur demandant a posteriori leur délai de conception pour une grossesse donnée. Cette méthode exclue par principe les couples stériles car seuls les couples ayant abouti à une grossesse sont inclus dans ces études rétrospectives.

Dans l'enquête nationale de périnatalité de 2003⁷ interrogeant les femmes sur leur délai de conception a posteriori, 26,8 % des femmes déclaraient avoir été enceintes dès le premier mois et au total 85 % dans un délai maximum d'un an. Une étude allemande ici prospective menée en 2003 sur 346 femmes⁸ retrouvait une probabilité de conception à 1 mois à 38%, à



3 mois à 68%, à 6 mois à 81% et à 12 mois à 91%. Seuls 10% des couples qui ont finalement abouti à une grossesse ont eu un délai de conception supérieur à 6 mois. Il est à noter que les critères d'inclusion étaient stricts : étaient exclues les femmes avec plus de 3 cycles anovulatoires, les femmes qui avaient moins d'un rapport non protégé durant la phase ovulatoire, celles qui avaient un antécédent de problème de fertilité pour une grossesse antérieure.

Dans l'étude de Jensen and al.⁹ reprenant une cohorte rétrospective de plus de 14 000 couples fertiles, la majorité des femmes conçoivent rapidement avec 42,4% dans le premier mois, 66,2% dans les 3 premiers mois, 78,8% dans les 6 mois et 88,6% avant 12 mois. Le délai de conception moyen pour ces femmes fertiles était de 2,3 mois.

II.3. Facteurs en relation avec la fertilité

De nombreux facteurs interviennent dans la fertilité des couples : l'âge de l'homme et de la femme, les toxiques (tabac, alcool, cannabis...), le moment et le nombre de rapports sexuels dans le cycle, les antécédents gynécologiques (endométriose, infections génitales, chirurgie tubaire ovarienne ou utérine...), certaines pathologies endocriniennes (hyperprolactinémie, hypogonadisme, hypothyroïdie...).

On sait également que l'indice de masse corporelle de la femme mais aussi celui de l'homme, pourraient jouer un rôle dans la fertilité. Tous ces facteurs ont un effet cumulatif sur l'altération de la fertilité.

II.3.1. Age

La fertilité et la fécondabilité diminuent progressivement avec l'âge de la femme dès 25 ans, avec un déclin qui s'accélère après 35 ans.



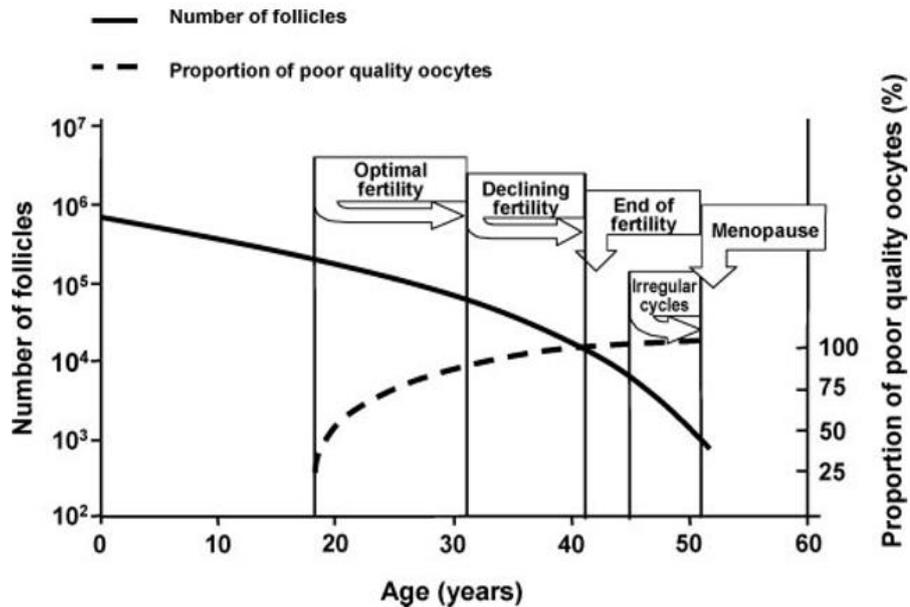


Figure 3 : Déclin du stock folliculaire et de la qualité chromosomique des ovocytes avec l'âge, Broekmans and al., 2009¹⁰

L'âge impacte la fertilité par de multiples mécanismes physiopathologiques : diminution quantitative et qualitative de la réserve ovarienne, diminution du taux de fécondation, diminution du taux de grossesse et de naissance vivante, augmentation du nombre de fausses couches notamment par l'augmentation de la fréquence des aneuploïdies...

Les femmes de moins de 26 ans ont significativement plus de probabilité de concevoir (cf figure 3), avec une stagnation de cette probabilité entre 27 et 34 ans puis on observe une diminution des chances de concevoir qui s'accélère au-delà de 35 ans¹¹. Ce déclin de la fécondabilité n'est pas attribuable à l'augmentation de la stérilité qui ne semble pas en lien avec l'âge.

La figure 4 met en évidence une augmentation avec l'âge du nombre de cycles nécessaires à l'obtention d'une grossesse.



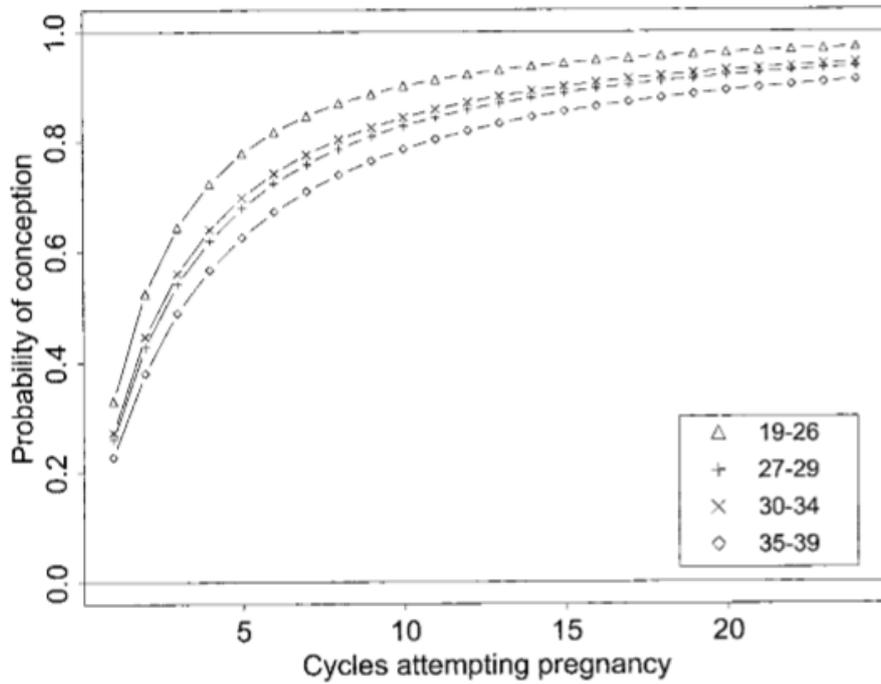


Figure 4 : Probabilité cumulative de conception d'une grossesse clinique en fonction du nombre de cycles menstruels d'attente, pour les différentes catégories d'âge chez la femme (rapports sexuels à 2 fois/semaine)¹¹

Effet de l'âge de la femme sur les taux estimés de grossesse par mois

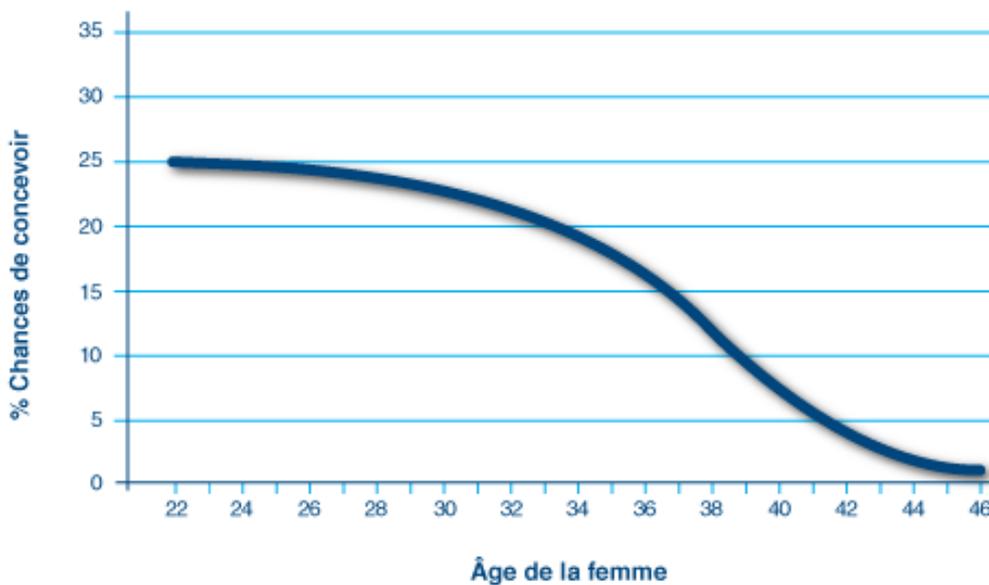


Figure 5 : Effet de l'âge de la femme sur les taux estimés de grossesse par cycle¹²



Selon les données de l'INSEE⁶, l'âge moyen de la maternité recule en France depuis plus de 20 ans avec un âge moyen maternel à 26,7 ans en 1975, à 29 ans en 1995, 29,7 ans en 2005 et 30,4 ans en 2016. Il en est de même lorsqu'on analyse le taux de fécondité des femmes ces 20 dernières années : on peut constater sur le tableau I que ce taux a diminué chez les femmes les plus jeunes âgées de moins de 30 ans alors qu'il est en progression pour celles ayant dépassé la trentaine.

Tableau I : indicateurs de fécondité en France métropolitaine, INSEE⁶

Année	Taux de fécondité par groupe d'âges (nombre de naissances pour 100 femmes)				
	15 à 24 ans	25 à 29 ans	30 à 34 ans	35 à 39 ans	40 à 50 ans
1996	3,2	13,1	10,4	4,2	0,4
2006	3,2	13,0	12,7	6,0	0,6
2016	2,4	11,4	12,9	6,9	0,8

L'âge paternel intervient également dans ces critères. Selon Dunson¹³, la fécondabilité des femmes de 35 ans est de 29% si le père a moins de 35 ans et chute à 18% si celui-ci est âgé de plus de 40 ans. Le risque d'un délai nécessaire à concevoir supérieur à 12 mois est multiplié par 2,2 si le père a plus de 40 ans.

II.3.2. Mode de vie

- Tabac :

Après ajustement sur les facteurs confondants, le délai de conception est significativement allongé en cas de tabagisme chez les femmes, avec un risque multiplié par 1,2 d'avoir un DNC >6 mois et multiplié par 1,5 d'avoir un DNC >12 mois, comparé aux femmes non fumeuses.

Le rôle du tabagisme passif n'est pas non plus à négliger puisqu'il augmente également le délai à concevoir. L'impact du tabagisme passif et actif sur la fertilité est cumulatif¹⁴. Une méta-analyse retrouve une corrélation de 60% entre le tabagisme et l'infertilité¹⁵.

Pour certains auteurs l'effet néfaste du tabac sur la fécondabilité devient significatif à partir de plus de 15 cigarettes fumées par jour¹⁶ avec un DNC deux fois plus long et un risque relatif d'infertilité multiplié par 1,9 comparé aux femmes non fumeuses. Ces effets semblent

réversibles à l'arrêt du tabac puisque d'autres études ne retrouvent pas de différence sur la fécondabilité des femmes non fumeuses et celles avec un tabagisme sevré.

Les explications physiopathologiques de cette hypofertilité féminine liées au tabac sont une altération de la folliculogénèse ovarienne et de la maturation ovocytaire notamment secondaire au stress oxydatif. En assistance médicale à la procréation, le tabac augmente significativement le nombre de fausses couches et de grossesses extra utérines¹⁷. Une notion récente évoque des effets trans-générationnels avec une altération de la future fertilité des enfants nés de mère fumeuse¹⁸.

Chez l'homme, le tabac est responsable d'altération des paramètres spermatiques et de la qualité du noyau du spermatozoïde réduisant ainsi les probabilités de grossesse. On retrouve également chez les hommes fumeurs une augmentation de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes induit par le stress oxydatif du tabac¹⁹.

- Drogues :

Le cannabis est connu pour avoir des effets délétères sur la fertilité féminine et masculine. Chez la femme, cette drogue peut entraîner un hypogonadisme par son action centrale sur l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une altération de la folliculogénèse. Les femmes consommatrices vont également avoir une perturbation de la migration de l'embryon fécondé et de son implantation dans l'endomètre.

- Café

Même si son effet est très discuté et controversé, certaines études ont mis en évidence une diminution de la fécondabilité et un risque de DNC supérieur à 12 mois multiplié par 1,7 ($p=0,02$) chez les femmes consommant du café à des doses importantes (>6 tasses/jour) après ajustement sur les facteurs confondants¹⁶.

- Alcool

Son effet sur la fertilité des couples n'a jamais été clairement mis en évidence. Une consommation modérée d'alcool ne semble pas allonger le DNC après ajustement sur les facteurs confondants¹⁶. En revanche, les effets de l'alcool sur le fœtus sont indéniables pendant la grossesse et une information claire doit être donnée aux futures mères dès le désir de grossesse.

II.3.3. Rapports sexuels

La fréquence des rapports sexuels est un déterminant essentiel pour évaluer les chances de conception.



La probabilité de conception après un rapport pendant la période fertile est maximale dans les 2 jours qui précèdent l'ovulation. La fenêtre de fertilité est estimée à environ 6 jours sachant que le pouvoir fécondant des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines est d'environ 5 jours et que la durée de vie de l'ovocyte est comprise entre 12h et 24h après l'ovulation.

Une étude menée en 2009 de l'Observatoire Epidémiologique de la Fertilité en France²⁰ retrouve que le ratio temporel (RT) du délai à concevoir est logiquement plus court lorsque les rapports sont plus fréquents avec la référence d'un RT à 1 si les RS sont supérieurs à 3 fois par semaine puis respectivement : 1,08 (IC 95% 0,83 ; 1,42) si les RS sont entre 1 à 2 fois par semaine ; 1,54 (IC 95% 1,11 ; 2,14) si les RS sont entre 1 à 3 fois par mois ; RT à 1,51 (IC 95% 0,79 ; 2,87) si les RS sont inférieurs à 1 fois par mois.

II.3.4. Facteurs environnementaux

Plus récemment, les perturbateurs endocriniens sont cités comme impactant sur la fertilité des femmes. De nombreuses substances de notre environnement sont incriminées tels que pesticides, les métaux lourds, phtalates, bisphénol A, parabens.... Leurs actions sur la fonction reproductive féminine semblent multiples avec une altération prématurée de la réserve ovarienne, une perturbation de la folliculogénèse, une altération de la qualité ovocytaire et embryonnaire, des troubles du cycle, une action locale sur l'endomètre le rendant impropre à la nidation^{21,22}.

II.3.5. Facteurs gynécologiques

- Endométriose

L'endométriose impacte la fertilité à plusieurs niveaux.

L'inflammation chronique de la cavité abdomino-pelvienne perturbe l'interaction entre spermatozoïde et ovocyte avec diminution des chances de conception spontanée.

Les endométriomes ovariens semblent interférer avec le développement folliculaire en cas de fertilité spontanée mais cette hypothèse est encore controversée.

Il est également évoqué des anomalies de l'endomètre eutopique en cas d'endométriose avec altération de la qualité de la réceptivité endométriale.

Tous ces facteurs réduisent les chances de conception par cycle. Le rôle de l'endométriose dans l'infertilité des femmes est aujourd'hui établi mais l'impact propre de cette pathologie sur la fécondabilité reste difficile à évaluer. Plusieurs articles mettent en évidence une hypofertilité chez ces patientes avec endométriose dont l'atteinte est variable selon l'intensité de la maladie^{23,24}. Les données de la littérature suggèrent une augmentation des chances de grossesse spontanée dans 6 à 18 mois après la chirurgie.



- Infections génitales

Les infections génitales sont responsables d'une inflammation des trompes avec possible altération des cellules ciliées. Cette dysfonction tubaire est connue pour augmenter le risque de grossesse extra utérine mais elle peut également entraîner des difficultés de fécondation avec une hypofertilité. Il n'y a à ce jour pas d'article évaluant le délai de conception des femmes avec antécédent d'infection génitale pour évaluer l'impact de ce facteur tubaire sur la fécondabilité des femmes.



III. Relation obésité-fertilité

III.1. La femme

III.1.1. Physiopathologie

La relation entre l'obésité et la fécondité des femmes est une donnée difficile à établir puisque les liens sont multifactoriels avec la nécessité de prendre en compte les facteurs socio démographiques, biologiques et environnementaux. Cependant, de nombreuses études ont mis en évidence un lien entre l'indice de masse corporelle des femmes et leur fertilité. Plusieurs mécanismes interviennent dans ce phénomène, dont tous ne sont pas encore à ce jour élucidés.

Il existe chez les femmes en surpoids une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui représente la commande centrale de la fonction reproductive. Plusieurs approches expliquent ce phénomène :

- Hyperandrogénie

Chez les sujets obèses, la balance androgènes/œstrogènes est perturbée avec pour conséquence un impact négatif sur la commande centrale hypothalamo-hypophysaire. Le tissu adipeux périphérique est le siège d'un excès de production d'œstrogènes par aromatisation des androgènes en œstrogènes, qui par un rétrocontrôle négatif entraîne une altération de la pulsativité de GnRH et donc de la sécrétion des gonadotrophines.

D'une part, les œstrogènes en excès tendent à inhiber la FSH qui a deux actions fondamentales par son action sur les cellules de la granulosa ovarienne : la FSH stimule la croissance folliculaire et a un rôle dans l'aromatisation des androgènes en œstrogènes.

D'autre part, cet excès œstrogénique tend à stimuler la LH qui agit principalement sur les cellules thécales où sont produits les androgènes ovariens. Il se crée ainsi un cercle vicieux puisque les androgènes produits en excès seront par la suite aromatisés en œstrogènes...

L'hyperœstrogénie relative entraîne donc deux phénomènes impactant sur la fertilité : une hyper androgénie ovarienne et une altération de la maturation folliculaire. Ce mécanisme est responsable de phénomènes dysovulatoires avec des troubles du cycle. De plus, l'obésité serait corrélée à une diminution de l'amplitude du pic de LH, avec pour conséquence une ovulation altérée²⁵.



- Insulinorésistance

L'obésité contribue à une insulinorésistance et à un hyperinsulinisme, participant également à l'hyper androgénie. Cette insulinorésistance entraîne une diminution de la SHBG produite au niveau hépatique, responsable d'une augmentation de la part libre des androgènes circulants. Elle agit également en stimulant la production d'androgènes au niveau ovarien.

- Hyper-leptinémie :

Le tissu adipeux est un organe endocrine ayant un rôle dans la régulation du métabolisme et dans la fonction reproductive. Chez l'obèse, il y a une sécrétion accrue de leptine par le tissu adipeux du fait de l'insulinorésistance ambiante. Le taux de leptine circulante est positivement corrélé à l'adiposité. Au-delà d'un certain degré d'adiposité, les capacités de la leptine à moduler le poids sont limitées. Chez l'obèse, cette hyper-leptinémie chronique entraîne une résistance centrale à la leptine avec un trouble de la régulation de son récepteur hypothalamique. Il est admis qu'à dose similaire de leptine, celle-ci n'aura pas les mêmes effets sur l'ingestion alimentaire et le contrôle pondéral chez les sujets à poids normal versus ceux en surpoids.

La leptine a un impact négatif sur la fertilité à travers son action sur le neuropeptide Y sur lequel elle fait un rétrocontrôle négatif. Le neuropeptide Y est un neurotransmetteur qui a notamment un rôle important dans la régulation de l'appétit puisqu'il est orexigène et dans la fonction reproductive puisqu'il est responsable de l'altération de la sécrétion pulsatile de GnRh. En cas de résistance hypothalamique à l'action de la leptine comme dans l'obésité, la concentration de neuropeptide Y augmente ce qui provoque un hypogonadisme central^{26,27}.

La leptine a un effet de stimulation sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en produisant un signal positif sur la maturation de la fonction reproductive de l'hypothalamus. Une étude qui induit une obésité chez des souris par une alimentation hyperlipidique, retrouve chez ces souris obèses une hyper-leptinémie avec altération de son récepteur central, une diminution de l'expression de GnRh et une diminution de leur taux spontané de grossesse de 60%²⁸. En revanche, après administration exogène de gonadotrophines, la réponse ovulatoire et les taux de grossesse de ces souris redeviennent normaux, ce qui suggère bien un rôle hypothalamo-hypophysaire de la leptine.

III.1.2. Syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) correspond à un désordre endocrinien très commun chez les femmes en âge de procréer puisqu'il concerne 12 à 18% d'entre elles²⁹.

Il est défini par les critères de Rotterdam de 2003 avec la présence d'au moins deux critères sur trois parmi : une hyper-androgénie clinique ou biologique, un trouble du cycle avec oligoménorrhée voire aménorrhée ou des critères échographiques de dystrophie ovarienne comportant plus de 12 follicules entre 2 et 9mm par ovaire et/ou un volume ovarien > 10 cm³ (un seul ovaire pathologique suffit à porter le diagnostic).

L'étiologie du SOPK est influencée à la fois par une prédisposition génétique et par des facteurs environnementaux. L'expression clinique et la sévérité de ce syndrome sont fortement influencées par le poids. La prévalence de l'obésité parmi les femmes SOPK est difficile à évaluer. Dans la méta-analyse de Lim and al.³⁰ regroupant 21 études, les femmes SOPK avaient une augmentation de la prévalence du surpoids [RR 1.95 ; 95% IC (1.52, 2.50)], de l'obésité [RR 2.77 ; 95% IC (1.88, 4.10)] et de l'obésité centrale [RR 1.73 ; 95% IC (1.31, 2.30)] comparé aux femmes non SOPK. En moyenne, la prévalence du surpoids et de l'obésité était de 61% mais avec de grandes hétérogénéités entre les études (6% à 100%).

Le SOPK est associé à des troubles métaboliques et de la reproduction.

La plupart des femmes avec un SOPK conçoivent naturellement sans aide médicale à la procréation et il convient de rassurer ces femmes quant à leur fertilité. Cependant, elles doivent être informées que leur délai de conception peut être allongé du fait des phénomènes de dysovulation ; le SOPK représente en effet la première cause d'infertilité ovulatoire. L'étude de Jonham and al.³¹, retrouve que le SOPK est associé à 15 fois plus de risque d'infertilité, indépendamment de l'IMC. L'impact du surpoids n'est cependant pas à négliger puisque l'hypofertilité est exacerbée en cas d'excès pondéral. En effet, une étude de cohorte rétrospective analysant 200 femmes SOPK enceintes³² retrouve un DNC significativement plus long lorsqu'il compare les femmes normo pondérales et celles en surpoids.

III.1.3. Implication en assistance médicale à la procréation

III.1.3.1 Obésité et ovocyte

Plusieurs articles dans la littérature ont décrit une altération de la qualité ovocytaire et de l'environnement folliculaire chez les femmes obèses, facteurs contribuant à une diminution des taux de conception dans cette population. Cependant les études portent fréquemment soit sur des modèles murins, soit sur une population infertile en cours d'AMP, avec des résultats qu'il est difficile d'extrapoler à la population générale.

Le liquide folliculaire serait plus riche en facteurs inflammatoires (CRP) et en marqueurs lipidiques (triglycéride) en cas d'obésité³³.

Il est retrouvé dans la littérature la notion de taux d'aneuploïdie plus important chez les femmes obèses : des analyses menées sur des modèles murins obèses (alimentation hypercalorique induite) retrouvent une augmentation des taux d'embryons aneuploïdes³⁴. Cependant une étude de cohorte rétrospective ne met pas en évidence de relation significative entre l'IMC et l'aneuploïdie dans une population de femmes infertiles en cours de prise en charge en AMP³⁵.

D'autres études mettent en évidence des anomalies mitochondriales dans les ovocytes des femmes obèses.

Cependant l'impact de ces modifications dans l'environnement ovocytaire reste controversé. Une méta-analyse récente³⁶ ne retrouve pas de différence significative, en fonction du statut

pondéral, dans le nombre d'ovocytes recueillis en FIV et le nombre d'ovocytes matures en métaphase II.

III.1.3.2 Obésité et implantation

Plusieurs investigations évoquent le rôle clé de l'ovaire dans l'altération de la fonction reproductive chez la femme obèse. Mais l'obésité serait également responsable d'un milieu intra-utérin défavorable à l'implantation embryonnaire via une altération de la réceptivité endométriale.

Pour différencier les rôles imputables à l'ovaire ou à l'endomètre sur l'altération de la fonction reproductive, il est intéressant d'étudier les résultats d'AMP des femmes obèses recevant des dons d'ovocyte. Plusieurs études se sont intéressées à ce sujet avec des résultats parfois contradictoires.

Dans sa méta-analyse, Jungheim and al³⁷. ne retrouve pas d'association significative entre l'obésité et les taux de grossesse, d'implantation embryonnaire et de grossesses vivantes chez les patientes receveuses en dons d'ovocytes.

Ces résultats peuvent être extrapolés en suggérant que la qualité ovocytaire, plus que l'endomètre et son environnement, soit mise en cause dans les effets néfastes de l'obésité sur la fertilité.

Cependant, les stimulations lors du don d'ovocyte ont pour objectif une préparation endométriale optimale alors que les stimulations en vue d'une FIV avec ovocytes autologues sont focalisées sur la maturation ovocytaire, ce qui peut entraîner un biais d'interprétation de ces résultats.

De plus dans ces études, les caractéristiques pondérales de la donneuse n'étaient pas précisées. Il est donc difficile d'extrapoler ces résultats sur les grossesses conçues naturellement.

Quoiqu'il en soit, le rôle néfaste de l'obésité sur la qualité de l'endomètre et son impact sur l'implantation reste à l'heure actuelle toujours discuté.

III.1.3.3 Obésité et résultats en assistance médicale à la procréation

L'obésité est une pathologie mal considérée en AMP. En effet de nombreux centres fixent actuellement des seuils d'IMC au-delà desquels la prise en charge ne sera pas réalisée. Le seuil de 35 kg/m² est le plus souvent utilisé avec certains centres même plus stricts fixant une limite parfois à 30 kg/m².

Les données de la littérature retrouvent chez les femmes en obésité une augmentation des échecs de stimulation et d'annulation de cycles, en particulier chez les femmes obèses morbides. Les taux de grossesse clinique seraient diminués comparé aux femmes avec un IMC normal avec un risque multiplié par 2,3 chez les femmes présentant un IMC >50 kg/m²³⁸. Une méta-analyse de 33 études retrouve ces données avec des taux de grossesse clinique (RR=0.90, P<0.0001) et de naissances vivantes (RR=0.84, P=0.0002)

significativement plus faibles chez les femmes en surpoids versus les femmes avec un IMC <25 kg/m² lors des prises en charge en fécondation in vitro³⁹. Les doses de gonadotrophines nécessaires à l'obtention d'une stimulation ovarienne satisfaisante sont plus importantes chez l'obèse⁴⁰.

Cependant il est difficile d'être uniciste compte tenu des nombreux facteurs confondants pouvant entrer en jeu. Orvieto and al.⁴¹ montrent que les taux de conception en AMP ne sont pas différents entre les femmes obèses et celles avec un IMC <30 kg/m² lorsqu'on regarde celles qui ont normalement répondu à la stimulation. Sneed and al.⁴² retrouvent une influence négative de l'IMC sur le taux de succès en FIV chez la femme jeune mais ces effets négatifs de l'élévation de l'IMC sur le nombre de grossesse clinique deviennent négligeables face aux effets de l'âge chez les femmes de plus de 36 ans.

III.2. L'homme

Chez l'homme, l'obésité a également, comme pour la femme un impact négatif sur la fertilité. Là encore, les mécanismes sont multiples.

Une étude récente évalue l'impact négatif de l'obésité masculine sur sa fertilité hors PMA à un OR à 1,66 [IC 95% (1,53-1,79)]⁴³.

Un des rôles de l'obésité dans la fécondité masculine est une altération de la qualité du sperme. L'étude de Sermondade and al.⁴⁴, est une méta-analyse regroupant 21 études analysant le spermogramme d'hommes fertiles et d'hommes en cours de prise en charge en procréation médicale assistée. Il est retrouvé dans cette étude que l'obésité augmente le risque de diminution du nombre total de spermatozoïdes avec un OR à 1,28 (1,06-1,55) pour l'obésité de grade 1 et 2, et avec un OR à 2,04 (1,59-2,62) pour l'obésité de grade 3. Des résultats similaires d'altération spermatiques chez le sujet obèse sont retrouvés dans une étude danoise⁴⁵ mais apparaissent négligeables dans d'autres études⁴⁶.

D'autres études ont montré que non seulement le poids mais de façon plus large le syndrome métabolique aurait un impact négatif sur la fertilité masculine. Les concentrations séminales de cytokines inflammatoires chez l'obèse sont majorées traduisant une inflammation locale chronique du tractus génital masculin. De même, les paramètres spermatiques sont altérés en cas de syndrome métabolique avec un volume, une concentration, une mobilité des spermatozoïdes significativement diminués⁴⁷. D'autres auteurs évoquent une augmentation du stress oxydatif local intra testiculaire par augmentation de la chaleur locale due à l'obésité, responsables de la production de facteurs pro inflammatoires. L'apnée du sommeil, pathologie fréquente chez l'obèse, supprime l'augmentation nocturne de la testostérone nécessaire pour la spermatogénèse⁴⁸.

Comme pour la femme, on sait que l'obésité masculine est associée à un hypogonadisme, caractérisé par une diminution des taux sériques de testostérone, par hyperoestrogénie avec aromatisation de la testostérone en œstrogène dans le tissu périphérique⁴⁹. De nouvelles théories sur le lien entre l'obésité masculine et la fertilité sont en cours d'exploration. Certaines études⁵⁰ parlent d'endo-toxémie métabolique non infectieuse liée à l'obésité : une alimentation hypercalorique riche en graisse altérerait le microbiome intestinal avec passage systémique d'endotoxines qui aurait un impact négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et



au niveau testiculaire avec pour conséquence un hypogonadisme et une altération de la spermatogénèse.

III.3. Le couple

La littérature s'est beaucoup intéressée à la fécondabilité indépendamment des femmes et des hommes, mais peu d'études ont analysé ce paramètre chez le couple en lui-même. Le fait que les deux partenaires soient en surpoids ou en obésité multiplie le DNC de 1,41 et 2,74 respectivement comparé aux couples avec un IMC normal⁵¹.

III.4. Délai de conception et obésité : données de la littérature

Plusieurs études décrivent une augmentation du risque d'infertilité avec l'élévation de l'IMC : pour Jensen and al.⁵² ce risque est de 17% en cas de surpoids contre 10% en cas d'IMC optimal.

Le délai de conception médian est allongé de deux mois chez les femmes en obésité comparé aux patientes avec IMC normal⁵³. La probabilité de concevoir par cycle diminue de 8% en cas de surpoids et de 18% en cas d'obésité. Après ajustement sur l'âge, la fécondabilité des femmes obèses est réduite (OR=0,72 95% IC [0,63-0,83]) avec un taux qui diminue d'avantage dans la population de femmes primipares.

Pour certains, l'excès pondéral commence à impacter le délai de conception dès le surpoids mais l'altération de la fécondabilité devient majeure à partir d'un IMC >35 kg/m² (OR=0.73 95% IC [0.61–0.87])⁵⁴. Des résultats similaires sont retrouvés dans une importante étude américano-canadienne de cohorte prospective sur 2062 femmes⁵⁵, avec une diminution de la probabilité à concevoir qui débute aux alentours d'un IMC de 30 kg/m² avec au stade d'obésité de grade II un OR à 0.78 (95% CI 0.60-1.02), pour l'obésité de grade III un OR à 0.61 (95% CI 0.42-0.88), et qui chute dès que l'IMC dépasse 45 kg/m² avec un OR à 0.42 (95% CI 0.23-0.76).

Pour une étude multicentrique européenne sur 4000 femmes enceintes, l'association entre l'obésité et la fécondité n'apparaît significative que chez les patientes fumeuses⁵⁶.

Hassan and al¹⁶, qui a étudié de façon rétrospective le délai de conception des 1972 femmes, retrouve une différence significative entre l'IMC moyen des femmes avec un délai de conception <12 mois versus les femmes hypofertiles (25,4 kg/m² versus 26,6 kg/m², p<0,001). Le délai de conception moyen augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC : 6,8 mois, 9,8 mois, 11,3 mois, 11,5 mois et 13,3 mois respectivement pour les patientes avec un IMC optimal, en surpoids, en obésité de grade I, en obésité de grade II et en obésité de grade III. Il conclut également que les femmes en obésité morbide ont 6,9 fois plus de risque de sub-fertilité (p<0,01) que les femmes avec un IMC normal.



Etude :
Impact de l'obésité sur la fécondabilité des
femmes en âge de procréer : étude
rétrospective sur 670 patientes menée au C.H.U
de Limoges



I. Introduction

L'obésité est un problème de santé publique majeur qui concerne toutes les tranches d'âges de la population dont celles des femmes en âge de procréer. La prévalence de l'obésité en France et dans le monde ne cesse d'augmenter ces dernières décennies, tout particulièrement chez les femmes jeunes. De nombreuses études ont mis en évidence une relation entre l'indice de masse corporelle et la capacité à concevoir et/ou le délai de conception « normal » au moment du désir de grossesse.

Mais le débat persiste : les résultats en AMP seraient notamment diminués en cas d'obésité avec pour certains auteurs une réduction du nombre de grossesses cliniques. Les études restent controversées et il est actuellement difficile d'être unanime sur la prise en charge des femmes obèses en AMP.

Dans ce contexte, notre étude a pour objectif l'évaluation de l'impact de l'obésité sur le délai de conception des femmes. Par ailleurs, l'obésité, étant classiquement corrélée aux troubles du cycle, nous voulions préciser si la fécondabilité des femmes obèses est altérée indépendamment des troubles menstruels.



II. Matériel et méthode

II.1. Objectifs de l'étude

II.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'analyser le délai de conception de femmes en fonction de leur indice de masse corporelle pré-conceptionnel. Les données obtenues chez les femmes obèses seront comparées à celles obtenues chez les non obèses.

Le critère de jugement principal de notre analyse est le délai nécessaire de conception (DNC) correspondant à la durée entre le désir de grossesse, c'est-à-dire l'arrêt de toute contraception, et le début de la grossesse. La durée du DNC est ici prise en compte pour analyser la survenue de la grossesse de façon rapide, dans un temps normal ou avec un délai augmenté ce qui correspond à l'hypofertilité.

II.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont d'analyser les potentiels facteurs confondants intervenant dans le délai de conception. Nous avons donc étudié les paramètres suivants : âge de la femme et du conjoint, IMC du conjoint, la longueur des cycles, la régularité des cycles, la durée des règles, l'âge de la ménarche, la gestité, la parité, le tabagisme pré-conceptionnel, l'alcool, la fréquence des rapports sexuels.

Enfin, nous souhaitons évaluer les liens entre l'histoire pondérale de la femme au cours de sa vie génitale et la durée de son délai de conception lors du désir de grossesse, en terme d'impact de la durée d'exposition à l'obésité sur la fécondabilité. Pour cela nous avons demandé aux femmes leur évolution pondérale depuis l'âge de 18 ans.

Le recueil évaluait également le contexte gynéco-endocrinien associé. Pour cela, l'impact des antécédents personnels médicaux et chirurgicaux ainsi que les antécédents gynéco-obstétricaux (notamment les antécédents de fausse couche, de grossesse extra utérine, d'interruption médicale de grossesse ou d'interruption volontaire de grossesse) sera analysé. La notion de « problèmes hormonaux connus » a aussi été relevée en citant de manière non exhaustive des antécédents de dysthyroïdie, de syndrome des ovaires poly-kystiques dont on connaît les liens possibles avec les troubles de la fécondité féminine.



II.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, descriptive, mono-centrique.

II.3. Critères d'inclusion

Ont été incluses les femmes venant d'accoucher à la maternité de l'Hôpital de la mère et de l'enfant du CHU de Limoges (maternité de niveau 3) entre avril 2016 et février 2017 ayant accepté de remplir un auto-questionnaire qui leur était remis dans le service de maternité en post-partum immédiat. A l'inclusion il y avait 861 patientes.

II.4. Critères d'exclusion et de non-inclusion

Ont été exclus 191 patientes :

- 60 patientes avec un manque de données dans le recueil du questionnaire (poids et/ou taille et/ou délai de conception non précisé),
- 57 patientes ayant bénéficié d'une stimulation hormonale simple ou d'une aide médicale à la procréation,
- 67 patientes avec des grossesses non désirées et/ou survenues sous contraception,
- 7 patientes avec des pathologies gynécologiques ou endocriniennes interférant avec la fécondité (endométriose, hyper-prolactinémie).

Les raisons de non-participation à l'étude étaient : la barrière linguistique, les difficultés de compréhension des questions, le refus de participer à l'enquête, des problèmes de distribution du questionnaire (manque de personnel hospitalier par exemple).

II.5. Paramètres étudiés

L'indice de masse corporelle (IMC) est défini par le rapport poids/taille². Les patientes étudiées sont réparties, en fonction de leur IMC pré-conceptionnel, de la façon suivante : insuffisance pondérale (<18 kg/m²), statut normo-pondéral (18-24,9 kg/m²), surpoids (25-29,9 kg/m²), obésité de grade 1 (30-34,9 kg/m²), obésité de grade 2 (35-39,9 kg/m²) et obésité de grade 3 (>40 kg/m²).



Le délai nécessaire à concevoir est défini en mois et classé en quatre catégories : 0-4 mois (rapide), 5-12 mois (normal), 13-24 mois (hypofertile) et supérieur à 24 mois.

Concernant les caractéristiques menstruelles, sont pris en compte la longueur des cycles et leur régularité ainsi que la durée des règles. Les patientes sont ainsi réparties en trois catégories selon **la longueur des cycles**, avec les bornes physiologiques suivantes : <25 jours ; 25-35 jours ; >35 jours. Les cycles sont définis comme courts s'ils sont inférieurs à 25 jours, normaux entre 25 et 35 jours et longs ou spanioménorrhée si supérieurs à 35 jours. **La régularité des cycles** est définie par une variation de moins de sept jours entre deux cycles. **La durée des règles** est définie en : < 2 jours ; 2-7 jours ; >7 jours.

La fréquence des rapports sexuels est répartie ainsi : <2/mois ; 2-4/mois ; 1-2/semaine ; >3/semaine.

Pour caractériser **l'évolution pondérale** depuis l'âge de 18 ans, nous avons défini 4 catégories : perte de poids > 5kg ; poids stable (+/- 5 kg) ; prise de 5 à 10 kg ; prise de plus de 10kg.

Le tabagisme est évalué par une réponse oui/non. **La consommation d'alcool** est définie par : aucune ; occasionnelle ; ≥ 1 verre/jour.

II.6. Analyse statistique

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

La vérification des normalités des distributions des variables quantitatives a été réalisée par la méthode de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de variables qualitatives entre groupes (Délai de conception par exemple) ont été réalisées par des tests du Chi² ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et des conditions d'utilisation des tests utilisés.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests t de Student non appariés ou des tests non paramétriques de Man et Whitney pour séries non appariées dans le cas de variables ne suivant pas une distribution normale.

Des tests d'ANOVA ont été réalisés pour comparer les distributions de variables quantitatives à plus de 2 classes suivant une loi normale. De façon similaire des tests non paramétriques de Kruskal-Wallis ont été réalisés pour comparer des distributions de variables quantitatives à plus de 2 classes ne suivant pas la loi normale.



Des courbes ROC ont été réalisées afin de tenter de déterminer un seuil d'IMC correspondant à un délai de conception inférieur à 4 mois et supérieur à 12 mois. Des calculs de sensibilité (Se), spécificité (Spe) sont associés à ces courbes.

L'analyse uni variée a été suivie par une analyse multivariée afin de déterminer les profils des patientes avec délai de conception <4 mois et > 12 mois.

La recherche de corrélations entre variables quantitatives (IMC femme vs IMC conjoint) a été réalisée par des tests de corrélation. Une régression linéaire a ensuite été utilisée pour étudier la liaison entre ces 2 variables quantitatives. Le coefficient R (variant de -1 à 1 ; $R > 0$ signifiant que la corrélation est positive, y est proportionnel à x et $R < 0$ signifiant que la corrélation est négative, y est inversement proportionnel à x). R teste donc la pente de la droite c'est-à-dire la force de la liaison entre y et x. Plus ce coefficient est proche de 1 plus l'association est forte. Le coefficient R² (varie de 0 à 1) représente la proportion de la variable dépendante y expliquée par la variable indépendante x.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de $p < 0,05$.

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA) ainsi que l'application en ligne OpenEpi, Epidemiologic Statistics for Public Health, www.OpenEpi.com.



III. Résultats

III.1. Caractéristiques de la population générale

L'âge moyen est de $30,3 \pm 4,8$ ans avec près d'une femme sur cinq âgées de plus de 35 ans (19,3%).

Les patientes sont primipares pour 47,5% d'entre elles, avec un nombre moyen d'enfant à $1,78 \pm 0,95$ par femme en comptant la naissance récente.

L'IMC moyen est de $24,4 \pm 5,6$ kg/m² avec des extrêmes allant de 15,2 à 54,1 kg/m². Les femmes obèses représentent 14,4% de la population dont 8,2% en obésité modérée (grade I), 4,0% en obésité sévère (grade II) et 2,2% en obésité morbide (grade III).

Le délai de conception est compris entre 0-4 mois pour 53,1% des femmes, entre 5 et 12 mois pour 32,7%, entre 13-24 mois pour 5,8% et supérieur à 24 mois pour 8,4%.

Le tabagisme actif avant la grossesse est présent chez un peu plus d'un quart de la population (28,1%).

Dans les antécédents gynéco-obstétricaux, on retrouve un antécédent de fausse-couche pour 19,6% des femmes, d'interruption volontaire de grossesse chez 11,9%, d'interruption médicale de grossesse chez 2,2% et de grossesse extra-utérine chez 1,5%. Parmi les patientes multipares, 11,9% ont présenté un diabète gestationnel et 6,8% une hypertension artérielle gravidique lors d'une grossesse antérieure.

La majorité des femmes (58,8%) a des cycles normaux entre 25 et 35 jours. Il est intéressant de noter que 35,8% des femmes déclarent avoir des cycles courts inférieurs à 25 jours et 5,5% sont en spanioménorrhée.

83% ont des cycles réguliers. Nous observons que régularité et longueur des cycles ne sont pas forcément corrélées. En effet, parmi celles qui ont une variation de moins de 7 jours d'un cycle à l'autre, soit le groupe « cycles réguliers » : on retrouve 60% de cycles normaux (entre 25 et 35 jours) mais aussi, de façon non négligeable, 35,7% de cycles courts. En revanche, la spanioménorrhée et l'irrégularité menstruelle sont très significativement corrélées ($p < 0,001$). Le tableau III détaille également les résultats des caractéristiques menstruelles en sous-groupe selon l'IMC.



L'âge moyen de la ménarche est à $12,9 \pm 1,6$ ans.

Concernant le conjoint, il est un peu plus âgé que la femme avec un âge moyen à $32,9 \pm 5,7$ ans. Leur IMC moyen se situe en zone de surpoids à $25,4 \pm 4,2$ kg/m². On note que 0,8% sont en insuffisance pondérale, 54,3% ont un statut pondéral normal, 32,3% sont en surpoids et 12,9% d'entre eux sont obèses soit un IMC supérieur à 30 kg/m².

La fréquence des rapports sexuels retranscrite par les patientes, est estimée à plus d'une fois par semaine pour 72,2% d'entre elles. Ainsi plus d'un couple sur quatre ont des rapports moins d'une fois par semaine en période pré-conceptionnelle.

Le tableau II, ci-dessous, résume les données générales de la population féminine étudiée.

Tableau II : Caractéristiques générales de la population (n=670) :

IMC	
Maigreur	4,3% (n=29)
Normo-pondéral	61,0% (n=409)
Surpoids	20,1% (n=135)
Obésité grade 1	8,2% (n=55)
Obésité grade 2	4,0% (n=27)
Obésité grade 3	2,2% (n=15)
DNC	
0-4 mois	53,1% (n=356)
5-12 mois	32,7% (n=219)
13-24 mois	8,4% (n=56)
>24 mois	5,8% (n=39)
Age moyen (année)	30,3 \pm 4,8 30 [17-45]
Poids moyen (kg)	65,4 \pm 15,4 61,0 [39,0 ; 151]
IMC moyen (kg/m²)	24,4 \pm 5,6 23,0 [15,2 ; 54,1]
Longueur des cycles (n=639)	
< 25 jours	35,8% (n=228)
25-35 jours	58,8% (n=376)
>35 jours	5,5% (n=35)
Régularité des cycles (n=654)	
Réguliers	83% (n=543)
Irréguliers	17% (n=111)



Fréquence des rapports sexuels (n=633)	
<1/mois	2,8% (n=18)
2-4/mois	24,8% (n=157)
1-2/semaine	54,2% (n=343)
≥3/semaine	18,1% (n=115)
ATCD médicaux :	
Tabac (oui)	28,1% (n=187)
Alcool :	
Occasionnel	56,4% (n=377)
≥ 1 verre/jour	1,1% (n=7)
Diabète (oui)	2,6% (n=17)
HTA (oui)	3,3% (n=22)
Diabète gestationnel parmi les non nullipares (oui)	11,9% (n=42)
HTA gravidique parmi les non nullipares (oui)	6,8% (n=24)
ATCD obstétricaux	
fausse couche	19,6% (n=133)
IVG	11,9% (n=80)
IMG	2,2% (n=15)
GEU	1,5% (n=10)
Primiparité (oui)	47,5% (n=318)
Poids pris pendant la grossesse (kg)	12,7 ± 5,5 13,0 [-10 ; 35]
Evolution pondérale par rapport à l'âge de 18 ans (n=658)	
<5 kg	5,8% (n=38)
Stable (± 5 kg)	44,6% (n=293)
5 à 10 kg	25,3% (n=166)
>10 kg	24,5% (n=161)
Ménarche (année)	12,9 ± 1,6 13 [9 ; 17]
Conjoint	
Age moyen (année)	32,9 ± 5,7 32,0 [18,0 ; 52,0]
Poids moyen (kg)	79,9 ± 14,6 78,0 [50,0 ; 180,0]
IMC moyen (kg/m ²)	25,4 ± 4,2 24,7 [16,0 ; 49,9]

*IMC= indice de masse corporelle P/T² ; DNC= délai nécessaire à concevoir ; HTA= hypertension artérielle ; IVG= interruption volontaire de grossesse ; IMG= interruption médicale de grossesse ; GEU= grossesse extra utérine.

III.2. Résultats des données analytiques

III.2.1. Influence du poids de la femme

Tableau III : Caractéristiques de la population féminine selon l'IMC pré-conceptionnel:

	<18	18-24,9	25-29,9	30-34 ,9	35-39,9	>40
DNC						
0- 4mois	65,5%(n=19)	55,0%(n=225)	51,1% (n=69)	49,1%(n=27)	40,7%(n=11)	33,3% (n=5)
5-12 mois	24,1% (n=7)	32,3%(n=132)	36,3% (n=49)	30,9%(n=17)	25,9% (n=7)	46,7% (n=7)
13-24 mois	6,9% (n=2)	7,1% (n=29)	7,4% (n=10)	14,5% (n=8)	22,2% (n=6)	6,7% (n=1)
>24 mois	3,4% (n=1)	5,6% (n=23)	5,2% (n=7)	5,4% (n=3)	11,1% (n=3)	13,3% (n=2)
Age moyen (années)	30,0 ± 5,9 29 [21-40]	30,3 ± 4,7 30 [17-45]	30,2 ± 5,5 30 [20-44]	30,8 ± 4,3 30 [21-43]	28,7 ± 4,4 28 [20-39]	31,2 ± 4,5 30 [23-39]
Cycles						
<25 jours	37,0%(n=10)	37,8%(n=147)	33,1%(n=44)	42,0%(n=21)	19,2% (n=5)	7,1% (n=1)
25-35 jours	59,3%(n=16)	57,7%(n=224)	62,4% (n=83)	52,0%(n=26)	53,9%(n=14)	85,7%(n=12)
>35 jours	3,7% (n=1)	4,4% (n=17)	4,5% (n=6)	6,0% (n=3)	26,9% (n=7)	7,1% (n=1)
Cycles réguliers (oui)	79,3%(n=23)	83,9%(n=333)	88,1%(n=119)	75%(n=39)	63%(n=17)	80%(n=12)
Fréquence des rapports						
<1/semaine	21,4%(n=6)	28,9%(n=111)	26,9%(n=35)	32,7%(n=17)	24,0%(n=6)	0%(n=0)
≥1/semaine	78,6%(n=22)	71,1%(n=273)	73,0%(n=95)	67,3%(n=35)	76,0%(n=19)	100%(n=14)

Concernant le critère de jugement principal, notre étude valide l'hypothèse de l'étude puisqu'on retrouve un lien significatif entre l'IMC des femmes et le DNC ($p=0,03$). Les résultats représentés dans le tableau III et la figure 6 mettent bien en évidence un allongement du DNC en regard de l'augmentation de l'IMC. Inversement, plus l'IMC augmente et plus la probabilité d'avoir un DNC rapide diminue.



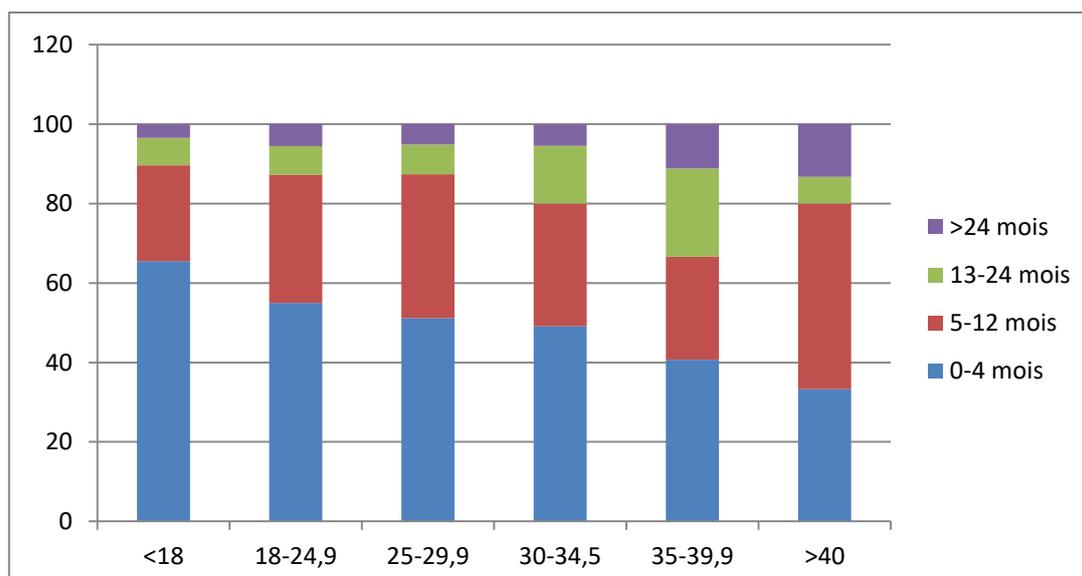


Figure 6: Répartition des délais de conception en fonction de l'IMC

Dans le groupe de femmes ayant un DNC rapide, compris entre 0-4 mois, l'IMC moyen de $23,8 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ est significativement plus bas que dans les autres catégories. Comparé aux patientes ayant un DNC rapide, celles avec un DNC entre 5-12 mois ont un IMC moyen de $24,7 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$ soit $+0,9 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,059$), celles avec un DNC >12 mois ont un IMC moyen à $25,8 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$ soit $+2 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,019$).

La régression logistique entre délai de conception et IMC selon le seuil de 30 kg/m^2 , montre un risque d'hypofertilité significativement plus important chez les patientes en obésité ($\text{IMC}>30$) comparativement à celles ayant un $\text{IMC}<30 \text{ kg/m}^2$ ($\text{OR}=2,17$; $95\% \text{ IC } [1,28 ; 3,70]$; $p=0,004$).

On retrouve aussi au moyen d'un test du Chi², une corrélation significativement positive entre la présence d'une obésité et l'allongement du délai de conception ($p=0,022$).

Nos analyses statistiques retrouvent un seuil d'IMC à $26,5 \text{ kg/m}^2$ au-dessus duquel il y aurait une tendance à un sur-risque de DNC > 12 mois ($p=0,060$) (figure 7a). Inversement, avoir un IMC inférieur à $22,5 \text{ kg/m}^2$ (figure 7b) est en faveur d'un DNC rapide ≥ 4 mois de façon significative ($p=0,004$). Ces seuils ont été calculés au moyen de courbes ROC présentées ci-dessous.

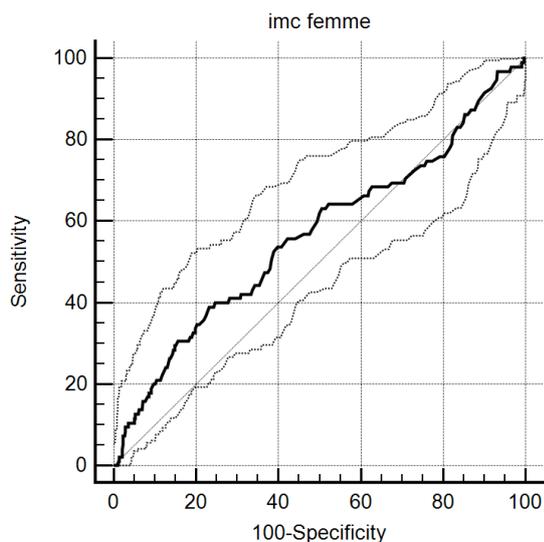


Figure 7a >12 mois

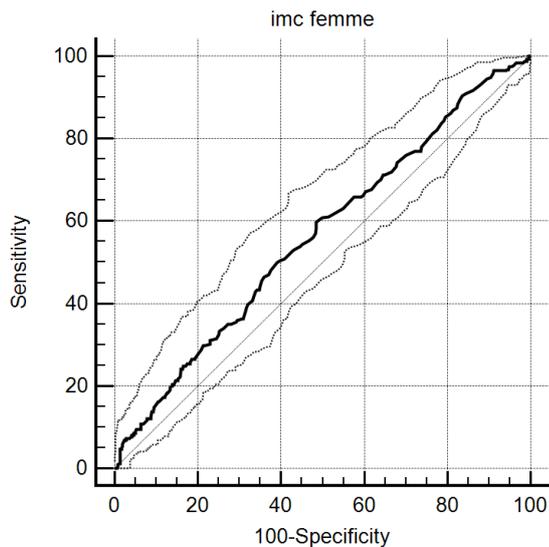


Figure 7b : ≤ 4 mois

Figure 7a : courbe ROC pour un DNC > 12 mois, déterminant le seuil d'IMC > 26, 5 kg/m² en raison d'une valeur d'aire sous la courbe (AUC) de 0,57 (p = 0,06)

Figure 7b : courbe ROC pour un DNC ≤ 4 mois, déterminant le seuil d'IMC < 22,5 kg/m² en raison d'une valeur d'aire sous la courbe (AUC) de 0,57 (p=0,004)

Pour analyser l'impact du statut pondéral sur le délai de fécondation, nous avons effectué une régression logistique dans chaque sous-groupe établi selon le DNC en regard du paramètre IMC classé en 5 catégories selon l'OMS. Les figures ci-dessous résument cette analyse :

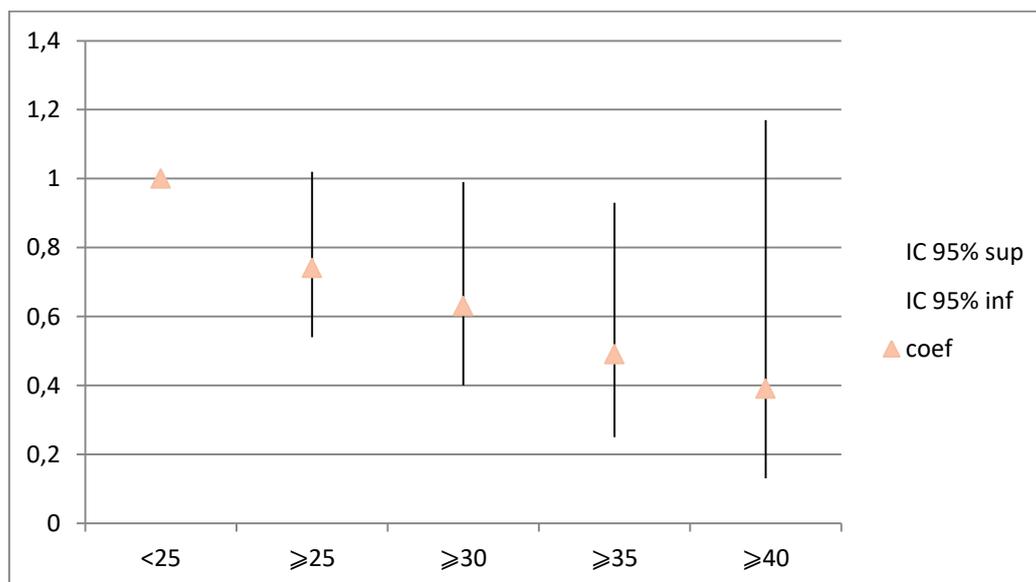


Figure 8: Courbe de régression logistique pour un DNC ≤ 4 mois selon l'IMC (seuil de référence < 25 kg/m²)



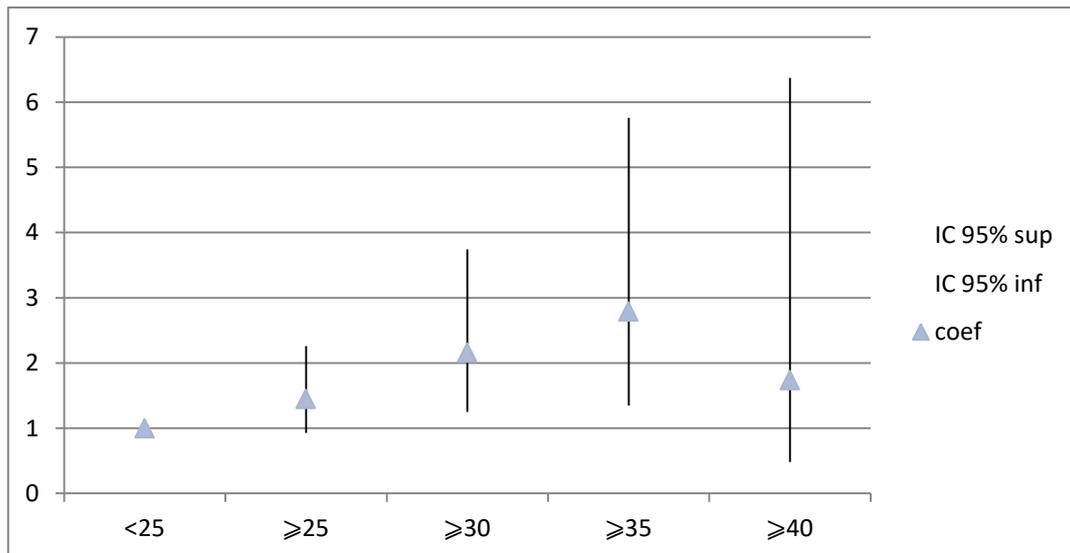


Figure 9 : Courbe de régression logistique pour un DNC >12 mois selon l'IMC (seuil de référence <25 kg/m²)

III.2.2. Influence de l'âge maternel

L'analyse de notre recueil de données ne met pas en évidence de lien statistiquement significatif entre l'âge des femmes et le DNC dans la population totale ayant débuté une grossesse entre 5 et 24 mois.

La relation apparaît significative lorsqu'on s'intéresse aux catégories extrêmes selon le DNC : l'âge moyen dans le sous-groupe 0-4 mois est significativement différent de celui du sous-groupe >24 mois (30,1 ± 4,8 versus 31,7 ± 5,5 ans, p=0,043).

Par ailleurs, il est intéressant de constater qu'il n'existe aucune relation statistique entre l'âge des patientes et leur IMC (p=0,74). Le coefficient de corrélation entre ces deux paramètres est à 0,01, limitant ainsi un biais potentiel.

III.2.3. Rôle du cycle menstruel

Les caractéristiques des cycles des femmes semblent être un très bon indice de fécondité. En effet, avoir des cycles irréguliers multiplie par 3,4 le risque d'avoir un DNC supérieur à 12 mois (95% IC [2,1-5,6] ; p<0,001). Avoir des cycles réguliers est un élément significativement en faveur d'un DNC ≤ 4 mois (OR 2,4 IC 95% [1,57-3,68] ; p<0,001).

La durée du cycle est significativement corrélée au délai de conception (p=0,002) au moyen d'un test Chi². Les femmes en spanioménorrhée ont 4,7 fois plus de risque d'hypofertilité (IC 95% [2,2-9,8] ; p<0,001). Inversement le fait d'avoir des cycles de longueur normale est un facteur protecteur significatif du risque d'hypofertilité (OR 0,14 IC 95% [0,11-0,19] ; p<0,001).

39,9% des femmes en oligoménorrhée, c'est-à-dire avec des cycles supérieurs à 35 jours, ont une hypofertilité contre 12,5% des femmes avec des cycles normaux.

La proportion de femmes avec un IMC normal ayant un DNC 0-4 mois est significativement supérieure à la proportion de femmes obèses ayant un DNC similaire (55,0% versus 44,3%, $p=0,038$).

Cette différence devient non significative si l'on s'intéresse uniquement aux femmes avec des cycles réguliers (56,8% versus 48,5%, $p=0,21$) ou avec des cycles entre 25 et 35 jours (53,6% versus 43,4%, $p=0,18$).

Inversement, dans la population ayant un DNC long supérieur à 12 mois, le taux de femmes en obésité était significativement plus grand que celui des femmes avec un IMC compris entre 18 et 25 kg/m² (23,7% versus 12,7%, $p=0,006$).

Cette différence devient également non significative si on s'intéresse uniquement aux femmes avec des cycles réguliers (16,2% versus 10,8%, $p=0,21$). De même il n'y a plus de lien significatif entre hypofertilité et obésité pour les patientes avec des cycles normaux compris entre 25 et 35 jours, comparé aux femmes normo-pondérales (20,7% versus 11,6%, $p=0,08$). Ces données évoquent donc fortement l'influence du poids sur la qualité du cycle et sur le délai de fécondité lorsque le cycle est anormal.

Tableau IV : nombre de patientes pour un DNC \leq 4 mois et $>$ 12 mois dans la population totale (a), dans le sous-groupe avec cycles réguliers (b) et dans le sous-groupe cycles de longueur normale (c) :

Population générale	IMC 18-24,9 (n=409)	IMC>30 (n=97)	p
DNC \leq 4 mois	N=225	N=43	0,038
DNC>12 mois	N=52	N=23	0,006

Cycles réguliers	IMC 18-24,9 (n=333)	IMC>30 (n=67)	p
DNC \leq 4 mois	N=189	N=33	0,21
DNC>12 mois	N=36	N=11	0,21

Cycles de 25-35 jours	IMC 18-24,9 (n=224)	IMC>30 (n=52)	p
DNC \leq 4 mois	N=120	N=23	0,18
DNC>12mois	N=26	N=11	0,08

Il existe, par ailleurs, une forte corrélation entre l'obésité et l'irrégularité menstruelle. 26,9% des femmes obèses ont des cycles irréguliers contre 15,3% des femmes non obèses ($p<0,01$). Comparées aux femmes avec un IMC <30 kg/m², celles en obésité sont significativement plus souvent en spanioménorrhée (17,5% versus 6,9%, $p=0,006$). Les cycles courts ne sont en revanche pas corrélés à l'IMC.

La figure 10 ci-dessous met bien évidence les liens entre l'hypofertilité, les troubles du cycle et IMC avec des courbes qui sont superposables. On observe une nette majoration de la

fréquence des troubles du cycle au-delà de 30 kg/m² d'IMC. Au-delà de 40 kg/m² d'IMC, les données sont moins probantes, probablement en lien avec le faible effectif (n=14).

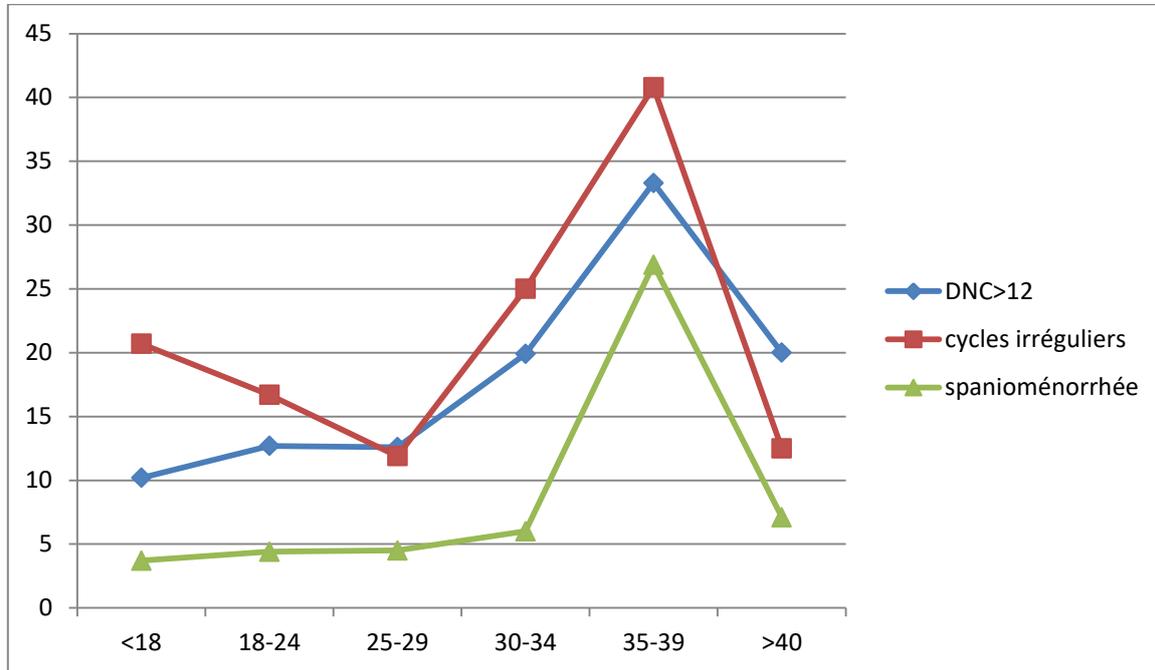


Figure 10: Corrélation entre les troubles du cycle et l'hypofertilité (DNC >12 mois) dans la population générale

III.2.4. Influence du poids du conjoint

Notre étude montre une tendance entre l'IMC du conjoint et le DNC sans que cela soit significatif. Avec une analyse de régression logistique, on retrouve tout de même que le fait que le paramètre « conjoint obèse » diminue de 1,58 fois les chances d'avoir un DNC rapide inférieur à 4 mois (OR 1,58 IC 95% [0,99-2,56] ; $p=0,053$).

Il est intéressant de constater qu'on retrouve une corrélation significative entre l'IMC de la femme et celui du conjoint ($p<0,001$).

III.2.5. Autres paramètres

Même si l'effet néfaste du tabac sur la fécondabilité des femmes semble être présent, cet effet est non significatif dans notre étude. Pour les DNC 0-4 mois, 5-12 mois, 13-24 mois, >24 mois, le tabagisme concerne 27,5%, 28,7%, 30,4% et 23,1% des femmes, respectivement.



Notre étude n'a pas pu mettre en avant un lien statistiquement significatif entre le délai de conception et la fréquence des rapports sexuels ($p=0,62$), même si une tendance se dégage logiquement en faveur du fait que plus les rapports sont fréquents et plus le délai de conception est court. Il n'y avait pas de différence significative dans la fréquence des rapports sexuels entre les femmes obèses et celles avec un IMC inférieur à 30 kg/m^2 ($p=0,12$).

Lorsqu'on analyse le DNC avec l'évolution pondérale depuis l'âge de 18 ans, on retrouve qu'il y a un sur-risque d'avoir un DNC > 12 mois quand les femmes ont pris plus de 10 kg depuis le début de l'âge adulte (OR 1,8 IC 95% [1,12-2,89] ; $p=0,014$). Inversement, le fait d'avoir pris moins de 10 kg (perte de poids, poids stable ou prise de poids $<10\text{kg}$) est un facteur favorable à un DNC ≤ 4 mois (55,6% vs 47,2%, $p<0,001$).

Dans notre étude, nous n'avons pas établi de lien entre l'âge de la ménarche, la parité et l'âge du conjoint sur le DNC.



IV. Discussion

Comme plusieurs articles de la littérature^{51,53,56-60}, nous mettons en évidence un lien statistique entre l'obésité et la fécondabilité des femmes. Le risque d'absence de grossesse après 12 mois d'exposition est significativement majoré en cas d'obésité. Plusieurs études retrouvent l'augmentation de ce risque d'hypofertilité en rapport avec l'élévation de l'IMC⁵².

IV.1. Comparaisons de nos données avec les résultats de la littérature

IV.1.1. Rôle des caractéristiques menstruelles

Dans notre étude, la relation obésité/allongement du délai de conception semble principalement due aux troubles du cycle liés à l'obésité. En effet, l'excès pondéral est responsable de phénomènes dysovulatoires qui semblent être ici le mécanisme prédominant impactant sur la fécondabilité des femmes, bien plus que l'âge ou le tabagisme.

La probabilité d'avoir un DNC de 0-4 mois est significativement plus importante dans la population de femmes avec un IMC normal que dans la population en obésité (55,0% versus 44,3%, $p=0,038$) : le fait de ne pas être en obésité est un facteur favorable pour avoir un délai de conception rapide. Cependant ces résultats deviennent non significatifs si on apparie sur la régularité des cycles ou si on ne prend que les femmes avec des cycles normaux entre 25 et 35 jours (respectivement, $p=0,21$ et $p=0,18$). Il semblerait donc qu'une femme en obésité sans trouble du cycle ait autant de probabilité de concevoir rapidement qu'une femme avec un statut pondéral normal.

De même, parmi les femmes hypofertiles, la régularité des cycles et/ou la présence de cycles normaux rendent moins prépondérant l'impact de l'obésité sur le délai de conception. En effet, les résultats deviennent non significatifs si l'on compare, selon leur catégorie d'IMC, des patientes ne présentant pas de différence au plan des caractéristiques menstruelles.

- Trouble du cycle et fécondabilité

Les données de la littérature corroborent l'importance de ces troubles du cycle dans l'évaluation de la fécondabilité des femmes.

Le cycle menstruel est le marqueur de la fonction ovarienne et le reflet de la fonction reproductive de la femme. Il est admis que l'irrégularité menstruelle est corrélée des phénomènes dysovulatoires susceptibles d'engendrer un échec à la fécondation naturelle.

Pour Jensen and al.⁵² qui, comme nous, se sont intéressés de façon rétrospective au délai de conception de femmes enceintes, le taux de femmes n'ayant pas débuté de grossesse

après 12 mois d'exposition est 2 fois plus important en cas de cycles irréguliers ou de cycles longs. Les patientes avec des cycles >35 jours ont une diminution de leur fécondabilité même en cas de cycle réguliers et d'IMC normal (OR=0,74 95% IC [0,63-0,87]).

Dans sa cohorte prospective danoise, Wise⁶¹ analyse l'association entre le délai de conception et les caractéristiques menstruelles. Il met en évidence un taux de fécondabilité de 0,64 (95% IC [0,49-0,84]) pour des cycles courts < 25 jours et de 1,17 (95% IC [0,91-1,49]) pour des cycles longs >35 jours comparé à des femmes avec des cycles de 27-29 jours, définis ici comme le référentiel. Le fait que les cycles courts soient fortement corrélés à l'âge des patientes explique l'impact important de ce facteur sur l'allongement du DNC dans cette étude. Les cycles longs semblent être ici un facteur prédictif favorable de DNC rapide ; or ce résultat est probablement biaisé par le fait que les femmes avec des cycles irréguliers étaient exclues de cette étude.

- Cycles réguliers et fécondabilité

Mais également contrairement à nos données, plusieurs études retrouvent un impact significatif de l'obésité sur la fécondabilité y compris chez les patientes ayant des cycles réguliers.

Gesink and al.⁶⁰, a analysé les données prospectives multicentriques de 7327 femmes et il retrouve une fécondabilité réduite en cas de surpoids (OR= 0.84; 95% IC [0.77, 0.92]) et d'obésité (OR = 0.72; 95% IC [0.63, 0.83]) comparé à des femmes avec un IMC normal. L'association est diminuée mais persiste si ce résultat est ajusté sur la régularité des cycles avec un OR=0.92 ; 95% IC (0.83, 1.00) et OR=0.85 ; 95% IC (0.74, 0.99) respectivement en cas de surpoids ou d'obésité.

De même dans l'étude de Jensen and al.⁶², avoir un IMC >25 kg/m² diminue le taux de fécondabilité y compris chez les patientes avec des cycles réguliers de 28 jours (OR=0,70 ; 95% IC [0,61-0,81]. 10 903 patientes avec des grossesses programmées ont participé à cette étude, avec des données rapportées de façon rétrospective.

Des résultats similaires sont retrouvés dans une cohorte rétrospective¹⁶ qui analyse, par un auto-questionnaire, l'impact du mode de vie sur le délai de conception de 1976 futures mères: comparé aux femmes avec un IMC optimal, celles avec un IMC entre 25 et 39 kg/m² ont un DNC moyen 1,5 fois plus long et celles avec un IMC >39 kg/m² 2 fois plus long après ajustement sur les facteurs confondants y compris la régularité des cycles. Cependant, ici, les caractéristiques menstruelles n'étaient pas détaillées dans l'article et il est donc difficile de comparer ces données avec nos résultats.

Van der Steeg and al.⁵⁹ a analysé prospectivement 3029 femmes hypofertiles avec des cycles uniquement ovulatoires sur un suivi moyen de 31 semaines. Cette étude retrouve après ajustement sur les facteurs confondants une réduction de la probabilité de concevoir de 26% pour les femmes avec un IMC>35 kg/m² et de 43% si IMC >40 kg/m² comparé aux femmes normo pondérées. Il est donc mis en évidence un risque augmenté d'infertilité en cas d'obésité qui s'accroît dans les classes d'obésité morbide, même chez les patientes sans trouble du cycle. Cependant, ce qui est analysé ici c'est le risque de ne pas concevoir parmi une population de femmes déjà hypofertiles ; le délai de conception n'est pas décrit contrairement à notre étude.

La différence de nos résultats vient en partie des modalités de l'analyse statistique. En effet contrairement aux autres études, nous avons analysé le délai de conception en variable quantitative par sous-groupe de catégorie alors que dans la littérature ce paramètre est décrit en variable qualitative.

Notre étude retrouve un seuil d'IMC à 26,5 kg/m² au-dessus duquel le risque d'hypofertilité est majoré. Un seuil similaire est retrouvé dans la cohorte de Jensen and al.⁵² au-delà duquel la fécondabilité des femmes diminue. Ce seuil est en revanche plus bas que celui retrouvé par VanDerSteege⁵⁹ où le seuil d'IMC est ici fixé à 29 kg/m², seuil au-dessus duquel la probabilité d'avoir une grossesse spontanée par cycle est significativement plus faible (HR 0.95 par kg/m² 95% CI 0.91–0.99). Ceci correspond à une fécondabilité réduite de 5% par point d'IMC supplémentaire au-delà d'un IMC à 29 kg/m².

IV.1.2. Age

Contrairement à plusieurs études^{11,13}, l'analyse de notre cohorte ne met pas en évidence de lien significatif entre l'âge et le délai de conception. Les patientes de notre série ont globalement le même âge dans les différentes catégories de DNC. Cette particularité nous paraît constituer un biais statistique pour l'analyse de l'impact de l'âge sur la fécondité.

Par ailleurs, il existe vraisemblablement un biais méthodologique expliquant l'absence de relation significative entre l'âge et le DNC dans la mesure où nous n'avons inclus que des couples fertiles ayant obtenu une grossesse. Les couples infertiles ou ayant bénéficié d'une aide médicale à la procréation ne sont pas représentés dans notre étude. Or on sait que l'infertilité augmente avec l'âge, surtout après 35 ans. Une autre cohorte⁶³ de femmes fertiles retrouve même paradoxalement une augmentation de la fécondabilité avec l'âge.

Si on considère que la proportion de couples stériles augmente avec l'âge sans augmentation concomitante du délai de conception, l'effet de l'âge sur la fécondabilité ne sera pas détecté. On peut également supposer qu'une fraction des femmes hypofertiles avant 35 ans sont devenues ensuite infertiles. Ces patientes ne sont pas incluses dans l'étude, compte tenu du mode de recrutement. Ceci a pu surestimer le DNC des femmes plus âgées.

Inversement, notre enquête a exclu les grossesses non planifiées dont celles survenues sous contraception. Or l'âge moyen des femmes exclues de l'étude pour grossesse non programmée est significativement plus jeune que la population incluse (29,1 ± 5,7 ans versus 30,3 ± 4,8 ans, p=0,01) On peut suspecter que les femmes jeunes ont tendance à être moins observantes sur la prise de leur contraception. Elles sont surreprésentées dans le groupe exclu, ce qui pourrait être un facteur de sous-estimation du DNC des femmes les plus jeunes.

Notons toutefois, que des articles de la littérature sur le sujet soulignent aussi que l'âge ne modifie pas la relation entre obésité et fécondité⁵³.



IV.1.3. Tabac

Nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre le tabagisme et la fécondabilité des patientes. D'autres articles de la littérature n'ont également pas pu mettre en évidence cette relation⁵³. L'absence de significativité peut venir du fait que nous n'avons pas recueilli la donnée « tabagisme » en valeur quantitative. En effet, plusieurs études ont mis en évidence l'impact du tabac sur la fécondabilité des femmes au-delà d'un certain seuil de consommation de cigarettes quotidiennes¹⁶. Nous n'avions pas préjugé, au moment de la mise au point du questionnaire, que l'aspect quantitatif sur la consommation de tabac pouvait être un point clé pour l'analyse des résultats.

IV.1.4. Evolution pondérale

Il a été mis en évidence dans notre série, une forte corrélation entre l'histoire pondérale des femmes et le délai de conception avec notamment un risque d'hypofertilité significativement majoré en cas de prise pondérale de plus de 10 kg depuis l'âge de 18 ans.

D'autres études ont mis en évidence un lien entre l'évolution pondérale depuis le début de l'âge adulte et la fécondabilité.

Wise and al.⁵⁸ rapporte que les femmes qui ont perdu plus de 5kg depuis leurs 17 ans ont un taux de fécondabilité plus important (OR=1.05, 95% IC [0.73, 1.52]) et celles qui ont pris plus de 15kg ont inversement un taux plus faible (OR=0.72, 95% IC [0.59–0.88]).

Gaskins and al.⁶⁰ constate que chaque prise de poids au delà de 5kg depuis l'âge de 18 ans est associée à une augmentation de la médiane du DNC de 5% (95% IC [3-7]). Avoir pris plus de 20kg depuis cet âge-là allonge le DNC de 1,4 mois en moyenne ($p < 0,001$) comparativement à celui des femmes qui maintiennent un poids stable.

Cette association entre évolution pondérale et fécondité apparaît indépendante de l'IMC actuel suggérant ainsi d'autres mécanismes entrant en jeu, avec une possible « mémoire pondérale » impactant la fertilité. Cette donnée nous paraît essentielle dans la gestion des demandes d'AMP chez la femme obèse.

IV.1.5. Age de la ménarche

Contrairement à ce qui a pu être mis en évidence dans d'autres études⁶⁴ où un âge de ménarche supérieur à 15 ans était corrélé à une diminution de la fécondabilité, nous ne retrouvons pas ce lien ici.



IV.2. Critiques

IV.2.1. Biais

- **Liés à l'auto-questionnaire**

Notre analyse peut comporter certains biais de déclaration. En effet, si certaines grossesses interrompues (FC, GEU) sont survenues dans l'intervalle du désir de la grossesse évaluée dans notre recueil, il est possible que les femmes ne les aient pas pris en compte dans le calcul du DNC exprimé. La non-prise en compte de ces grossesses n'ayant pas abouti à une naissance vivante sous-estime alors leur fécondabilité.

Les biais de mémorisation liés aux auto-questionnaires rétrospectifs sont à considérer. Néanmoins, le recueil s'étant effectué en post partum immédiat, nous pouvons considérer que le souvenir du délai de conception est un évènement encore récent et que le report de cette donnée est fiable.

De plus, notre questionnaire était rempli par les femmes elles-mêmes sans interlocuteur direct pour reformuler les questions non comprises. Ceci est un biais potentiel de validité puisque certaines propositions du questionnaire ont pu être mal interprétées avec par conséquent des erreurs dans les réponses. Par ailleurs, au-delà des difficultés de compréhension, il est impossible de juger de la fiabilité des réponses délivrées. Nous avons tenté de limiter les erreurs en proposant des réponses à choix multiples plutôt que des réponses libres pour certaines questions. Les résultats étant déclaratifs, il peut y avoir eu des erreurs comme par exemple une sous-estimation de l'IMC des femmes. Cependant l'IMC moyen des femmes de notre cohorte correspond à l'IMC moyen décrit dans la littérature des femmes en âge de procréer, ce qui laisse penser que les poids rapportés sont exacts.

De même, il existe probablement un biais dans le recueil des cycles menstruels des femmes puisque les données sont auto-déclarées. Les études qui ont analysé la fiabilité du recueil sur les caractéristiques des cycles auto-déclarés rétrospectivement comparées aux journaux menstruels prospectifs, montrent des niveaux d'accords variables, avec jusqu'à 21% d'erreurs⁶⁵. Cette variabilité peut expliquer certains de nos résultats que nous estimons étonnants puisque dans notre série, 35,8% des femmes déclarent avoir des cycles courts. Ce résultat représente un taux plus important, chez la femme de 30 ans, que les taux décrits dans la littérature.

Par ailleurs, seulement 2,5% des femmes ont déclaré un « SOPK connu » dans leurs antécédents. Il est fort probable que ce taux soit plus important avec un certain nombre de patientes non diagnostiquées, notamment parmi les femmes avec des cycles irréguliers ou en spanioménorrhée. On sait également qu'il y a une plus forte prévalence du SOPK chez les obèses³⁰. L'hyper-androgénie et la dystrophie ovarienne associés à ce syndrome, ont un impact négatif sur la fonction reproductive féminine et peuvent renforcer l'association retrouvée dans notre étude entre le délai de conception et les troubles du cycle menstruel chez la femme obèse. Il est possible également que le SOPK soit plus fréquent chez les



patientes justifiant d'un traitement d'assistance à la procréation (induction, insémination voire FIV). Rappelons que nous n'avons pris en compte dans ce travail que les grossesses spontanées. Ce biais de recrutement est possiblement en cause dans nos données de quantification du SOPK chez l'obèse. La méthodologie de l'étude ne permet pas l'analyse de la fécondabilité des femmes présentant un SOPK dans leur ensemble, elle indique néanmoins une faible prévalence du SOPK, identifié comme tel par les patientes, chez des femmes accédant à une grossesse de façon spontanée.

Dans notre étude, nous avons plus de la moitié des patientes qui ont un délai de conception rapide inférieur à 4 mois ce qui correspond à ce qui est décrit dans la littérature, même s'il se peut que ce chiffre soit un peu surestimé. Dans notre cohorte, seulement 9% des femmes ont été exclues pour grossesse non désirée. Dans une étude européenne basée sur un questionnaire évaluant le délai de conception de 4035 femmes en Europe⁶⁶, le taux de grossesse non désirées survenues sous contraception était à 14% et le taux de grossesse non planifiées à 36%. Il se peut que certaines des grossesses avec un DNC \leq 4 mois soient initialement des grossesses non programmées et qui sont a posteriori déclarées par les patientes comme planifiées. Ce facteur peut être un biais et avoir un impact sur l'analyse de nos résultats.

- **Liés à l'analyse statistique**

Dans notre étude nous retrouvons un impact significatif de l'obésité sur la fécondabilité qui disparaît lorsqu'on ne s'intéresse qu'aux femmes ovulatoires. Cependant, l'absence de significativité peut être secondaire au manque de puissance de l'étude statistique lors de l'analyse en sous-groupe, par la réduction des effectifs qui en découle.

Pour Slama and al.²⁰, l'approche rétrospective tend à surestimer la fertilité et à raccourcir le délai à concevoir comparée aux études prospectives. Il est cependant suggéré que l'obésité influe sur la fécondité mais que son action sur la fertilité n'est réelle que si d'autres facteurs d'infertilité y sont associés. Le fait de ne pas avoir inclus les couples inféconds aurait donc peu d'impact sur nos résultats. En effet, il semblerait que le taux de stérilité (environ 1%) ne soit pas influencé par l'IMC. Une obésité, en l'absence de trouble du cycle sévère, ne conduit très probablement à une stérilité qu'en présence d'autres facteurs.

- **Liés aux facteurs confondants non pris en compte**

Il semble que l'obésité abdominale ait également un rôle prépondérant sur la fécondabilité des femmes. Nous n'avons pas pu étudier ces paramètres du fait des modalités rétrospectives de notre recueil. Mais certaines études ont en effet constaté l'impact métabolique de l'excès pondéral au travers de l'analyse du rapport tour de taille (TT)/tour de hanche (TH).

Une étude de Zaasdra⁵⁷ a été l'une des premières à s'intéresser à l'impact de la distribution de la masse graisseuse en analysant le DNC des femmes suivies dans un centre d'AMP bénéficiant de don de sperme pour infertilité masculine. Les résultats montrent que le taux de fécondabilité est significativement plus élevé chez les femmes qui ont un rapport TT/TH inférieur à 0,8 que chez celles ayant un rapport supérieur à 0,8 ($p=0,008$). Ce rapport semble être un facteur significativement corrélé au DNC indépendamment des facteurs confondants que sont l'âge, le tabac, la régularité des cycles, le degré d'infertilité du conjoint et la parité : l'augmentation du rapport TT/TH de 0,1 point est responsable d'une diminution de 30% de la probabilité de concevoir par cycle.

Depuis, d'autres articles de la littérature ont corroboré ces données. Une étude plus récente⁵⁵ retrouve également une fécondabilité diminuée chez les patientes ayant un rapport tour de taille/tour de hanche $>0,85$ versus $<0,75$ (FR = 0.87, 95% CI [0.74-1.01]). Ces données de la littérature suggèrent l'importance de la répartition de la masse graisseuse dans l'évaluation de la fertilité féminine.

Dans notre travail, les femmes ayant une prise de poids importante depuis la fin de l'adolescence sont plus à risque d'hypofertilité au moment du désir de grossesse. Mais cette analyse ne prend pas en compte l'ancienneté de l'obésité. Il est possible que les patientes obèses décrites dans l'étude soient en obésité « récente » et que cette notion d'ancienneté de l'obésité soit un facteur impactant sur la fécondabilité. On peut en effet suggérer que plus l'histoire de l'obésité est ancienne et plus elle est à risque de complications métaboliques. Il serait intéressant de regarder de façon prospective les paramètres tensionnels, glycémiques et lipidiques de ces femmes pour voir si celles qui sont déjà compliquées sur le plan métabolique ont un délai de conception plus long. Reste encore à définir la période considérée comme « obésité récente » (1 an ? 2 ans ?...)

Le tabagisme du conjoint n'a pas été pris en compte dans notre étude, ce qui peut être un facteur de confusion potentiel au vu des résultats des études de la littérature citant l'impact néfaste du tabac sur les paramètres spermatiques¹⁹.

- **Autres**

Le caractère monocentrique de notre recueil entraîne un possible biais de sélection. Cependant notre centre accueille des femmes venant de milieux socio-culturels et ethniques très différents ce qui semble être un échantillon représentatif de la population générale.

Nous avons exclu de notre recueil les patientes pour lesquelles il n'y avait pas d'informations sur l'IMC pré-conceptionnel, ce qui peut être un biais si on estime que cette population est différente de celle représentée dans l'étude. Cependant dans la cohorte de Ralmau Hansen⁵¹, les conclusions de l'étude restent inchangées qu'il inclut ou non les couples n'ayant pas renseigné leurs IMC pré-conceptionnels. Il ne semble donc pas y avoir de biais de sélection. En revanche, il est retrouvé dans cette étude une augmentation de la prévalence des femmes en surpoids dans le groupe « information manquante ».



Le fait de n'avoir pris que des femmes fertiles venant d'accoucher induit un biais statistique avec le risque de sous-estimer l'association entre obésité et fécondité. Certaines études⁵³ retrouvent cette association plus forte chez les femmes nullipares suggérant un impact de la parité dans l'évaluation des résultats.

Les résultats de notre étude ne portent que sur la grossesse la plus récente des femmes. La question du délai de conception des grossesses antérieures pour les femmes multi-gestes faisait partie de notre questionnaire mais ces réponses n'ont malheureusement pas pu être exploitées compte tenu du nombre important de données manquantes. Le fait de considérer une seule grossesse comme représentative du délai de conception d'une femme donnée peut être un biais dans notre analyse. Toutefois, une étude incorporant le DNC pour chaque grossesse par femme retrouve cependant des résultats similaires lorsqu'ils sont comparés à ceux retrouvés pour la dernière grossesse. Il semblerait donc que nos données soient peu influencées par ce facteur⁶⁷.

IV.2.2. Points forts de notre étude

Contrairement à de nombreux articles de la littérature, notre étude prend en compte plusieurs facteurs confondants tels que la fréquence des rapports sexuels, l'âge et l'IMC du conjoint et surtout les caractéristiques menstruelles des femmes.

Notre cohorte compte une population comportant un nombre conséquent de 690 patientes ce qui est nous permet d'avoir des résultats significatifs et de renforcer la puissance de nos données.

L'analyse des patientes sans limitation sur le délai de conception permet d'intégrer dans notre étude des femmes hypofertiles. L'association IMC/fécondabilité est retrouvée réduite en cas d'exclusion des femmes avec un DNC >12 mois avec un risque de sous-estimation de l'impact de l'IMC⁵⁴. Si ce fait est confirmé, cela renforce la validité de nos résultats.

L'inclusion de façon rétrospective des femmes fertiles sans limitation dans leur délai de conception nous permet d'analyser des femmes dysovulatoires qui auraient été exclues d'autres études se limitant à un DNC inférieur à 12 mois.

Nous avons évalué le délai de conception en tant que variable quantitative, et non comme un élément qualitatif, en rangeant les résultats par catégories, ce qui correspond à la pratique clinique. Ceci donne un poids à nos données qui sont exprimées différemment que dans la littérature. En effet, le rappel du DNC de façon rétrospective est parfois difficile à se remémorer et cette classification en catégories nous permet de limiter ce biais.



IV.3. Prise en charge thérapeutique de l'obésité et impact sur la fécondabilité

L'excès pondéral impacte de façon négative la fécondabilité des femmes et peut être responsable de complications obstétricales et néonatales. Il est important d'informer les femmes en âge procréer de ces paramètres afin de débiter en amont du désir de grossesse, une prise en charge nutritionnelle avec un accompagnement sur le long terme.

IV.3.1. Activité physique

Une revue de la littérature de 2017⁶⁸ regroupant 10 études de cohorte interventionnelles et 4 études observationnelles, retrouve que la pratique d'une activité physique d'intensité modérée durant 30 à 60 minutes par jour permet de réduire les risques d'infertilité ovulatoire. Une importante cohorte prospective constate une baisse du risque relatif d'infertilité ovulatoire de 5% par heure d'activité physique intense pratiquée par semaine, après ajustement sur l'IMC⁶⁹. L'activité physique semble préserver la fonction ovarienne à travers un mécanisme indépendant du poids, notamment par l'amélioration de l'insulino-sensibilité.

Palomba and al⁷⁰., qui a observé les résultats en AMP de 216 femmes obèses infertiles, retrouve une augmentation des probabilités de grossesse (RR 3,22 95% IC[1,53-6,78] ; p=0,002) et de naissances vivantes (RR 3,71 95% IC [1,51-9,1] ; p=0,004) chez celles qui pratiquent une activité physique régulière.

IV.3.2. Perte pondérale

La perte de poids peut impacter positivement la fonction reproductive. Les mécanismes expliquant ce phénomène sont multiples et complexes : la réduction de l'excès pondéral permet de diminuer l'insulinorésistance et la fraction libre des androgènes circulants avec pour conséquence une restauration du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire impactant la qualité de l'ovulation et la régularité du cycle menstruel. Ses effets sont dépendants du poids initial et du pourcentage de poids perdu.

La plupart des études s'étant intéressées à l'impact de la perte pondérale sur la fertilité, concernent principalement des femmes SOPK ou infertiles en cours de prise en charge en AMP. A ce jour, peu d'études portent sur le bénéfice de l'amélioration du mode de vie et notamment sur le plan alimentaire, chez les femmes fertiles en cours de projet grossesse. De plus, ces études présentent de grandes hétérogénéités dans leurs modalités de réalisations : prise en charge diététiques, intensité de l'activité physique, durée du suivi, perte pondérale moyenne....



- Femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques

La littérature s'est particulièrement intéressée aux bénéfices de la perte pondérale chez les femmes atteintes d'un syndrome des ovaires poly kystiques. Ce syndrome concerne majoritairement des femmes en surpoids même s'il peut se rencontrer également chez les femmes de poids normal. Plusieurs études s'accordent sur le fait qu'une perte de 5 à 10% du poids corporel permet une amélioration des paramètres métaboliques et de la fonction menstruelle chez ces femmes SOPK⁷¹. En revanche, il est difficile de mettre en évidence un effet direct sur la fertilité : une revue systématique de la littérature⁷² incluant 9 études ne démontre pas d'augmentation significative du taux de grossesse après mise en place de règles hygiéno-diététiques chez ces femmes SOPK. Mais là encore, les prises en charge sont diverses, rendant compliquée l'homogénéisation des résultats.

Une autre étude s'est intéressée au bénéfice de la perte de poids chez les femmes SOPK recevant un traitement par citrate de clomifène: les patientes qui mettent en place des mesures hygiéno-diététiques pendant 6 mois ont des taux de naissances vivantes 2 à 3 fois plus importantes que les femmes n'ayant pas modifié leurs habitudes de vie⁷³.

- Impact chez les femmes infertiles

Une méta analyse et revue systématique de la littérature de 2017⁷⁴, conclue que la prise en charge hygiéno-diététique des patientes infertiles en surpoids ou en obésité en cours d'AMP, permet d'augmenter les taux de grossesses spontanées comparé à des groupes contrôles non pris en charge (OR 1,87 95% IC [1,24-2,81], p=0,003). Les effets bénéfiques sur les taux de naissances vivantes (OR 2,1 95% IC [0,96-5,1] p=0,09) et les complications obstétricales et néonatales n'ont pas pu être mises en évidence de façon significative dans cette étude. Van Oers and al.⁷⁵, dans son étude contrôlée randomisée, retrouve des résultats similaires avec une augmentation significative des taux de conception naturelle parmi des femmes infertiles anovulatoires ayant suivi un programme d'hygiène de vie pendant 24 mois.

IV.3.3. Alimentation

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre la fécondité des femmes et leur alimentation. Chavarro a beaucoup travaillé sur ce concept. Dans ses études entre 2007 et 2009^{76,77} analysant une importante cohorte prospective sur la santé de infirmières, il définit un «régime fertile »qui consiste en une alimentation riche en graisse mono-insaturées, en légumineux oléagineux, en lait riche en graisse, en glucide à faible index glycémique, en protéine d'origine végétales, en vitamines et fer. Il retrouve que l'adhérence à ce type de régime réduirait le risque d'infertilité ovulatoire indépendamment de l'IMC et de l'apport calorique total.



IV.3.4. Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est une intervention de plus en plus répandue en France et dans le monde, avec une prévalence en constante augmentation notamment chez les femmes en âge de procréer qui représentent environ la moitié de la population bariatrique féminine. Les indications de cette chirurgie sont très règlementées et concernent les patients en obésité de grade II avec comorbidités et/ou de grade III, qui n'arrivent pas à obtenir une perte de poids satisfaisante durable malgré la mise en place de règles hygiéno-diététiques adaptées. En plus de l'amélioration des comorbidités cardio-vasculaires en lien avec l'obésité, des bénéfices de la chirurgie bariatrique sur la fertilité sont actuellement décrits.

La perte pondérale est un élément clé dans l'amélioration de la fertilité des femmes obèses notamment en régularisant les cycles chez les patientes dysovulatoires. Perdre du poids chez ces patientes permet également de diminuer la morbidité obstétricale et néonatale.

Malheureusement, il est parfois difficile d'obtenir une perte de poids sur le long terme malgré la mise en place d'une alimentation adaptée associée une activité physique. Pour les patientes rentrant dans les indications de la chirurgie bariatrique, cette intervention peut actuellement s'envisager comme une alternative dans l'amélioration de la fertilité.

La littérature sur la chirurgie bariatrique chez les femmes en âge de procréer est très hétérogène avec des études mêlant les chirurgies restrictives et mal absorbatives. La plupart des publications sont des analyses rétrospectives ou des cohortes de petits effectifs.

De nos jours les deux chirurgies bariatriques les plus proposées sont le bypass gastrique et la sleeve gastrectomie, avec un abandon progressif de l'anneau gastrique révélé souvent inefficace au long terme. La sleeve gastrectomie tend à devenir la technique la plus envisagée dans cette population ; or cette technique est également la plus récente et donc la moins étudiée dans la littérature.

IV.3.4.1 Physiopathologie

La perte de poids après chirurgie bariatrique permet une amélioration du profil hormonal à travers une récupération de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une diminution du taux d'androgènes circulants avec élévation de la SHBG et une phase lutéale de meilleure qualité avec augmentation du taux de LH. Il y aurait également un impact sur l'axe cortico surrénalien avec une baisse de la CBG entraînant une élévation de la fraction libre du cortisol qui a un rôle important dans la régulation alimentaire. L'insulinosensibilité est également améliorée après chirurgie⁷⁸.

IV.3.4.2 Régularisation des cycles

La littérature rapporte plusieurs articles décrivant l'efficacité de la chirurgie bariatrique dans l'amélioration des troubles menstruels.



Une méta-analyse regroupant 13 études de femmes SOPK opérées (soit 2130 patientes avec un IMC moyen préopératoire à 46 kg/m²), retrouve une diminution significative de l'incidence du SOPK dans environ 40% des cas et une amélioration des troubles menstruels chez environ 50% de ces patientes après chirurgie bariatrique⁷⁹.

IV.3.4.3 Fertilité

Il est actuellement recommandé d'attendre 12 à 18 mois après la chirurgie avant d'envisager de s'exposer à la grossesse afin d'obtenir une stabilisation pondérale et de limiter les risques de carences nutritionnelles. Il est difficile d'évaluer l'amélioration de la fertilité chez les femmes après chirurgie bariatrique, les critères d'infertilité étant très hétérogènes entre les études. Les articles sur le sujet portent principalement sur l'évaluation d'un retour d'une fertilité spontanée après chirurgie bariatrique. Il n'y a à ce jour pas d'étude analysant spécifiquement le délai de conception des femmes opérées versus femmes obèses non opérées à IMC équivalent.

Une revue récente de la littérature⁸⁰ incluant 8 articles rapporte une amélioration de la fertilité parmi une population de patientes infertiles opérées par bypass ou ballon intra gastrique : 58% d'entre elles obtiennent une grossesse spontanée après l'intervention avec une grande hétérogénéité entre les résultats (de 22 à 92%). Cependant ces résultats sont à pondérer : peu d'informations étaient rapportées sur les caractéristiques de l'infertilité initiale et sur le délai de conception post opératoire.

IV.3.4.4 Impact sur les complications obstétricales et néonatales

- Risques

Il est important de préciser que ces interventions bariatriques ne sont pas dénuées de complications et qu'il convient de sous-peser la balance bénéfices/risques. Une cohorte rétrospective portant sur plus de 10 000 patientes⁸¹, retrouve un sur-risque de prématurité (14.0% vs 8.6%; RR=1.57; 95% CI [1.33-1.85]), d'admission en soins de néonatalogie (15.2% vs 11.3%; RR=1.25; 95% CI[1.08-1.44]), de retard de croissance intra-utérin (13.0% vs 8.9%; RR=1.93; 95% CI[1.65-2.26]) et d'un score d'APGAR plus faible (17.5% vs 14.8%; RR, 1.21; 95% CI, 1.06-1.37) chez les patientes opérées par chirurgie bariatrique versus des mères sans antécédent bariatrique, après ajustement sur l'IMC.

Certains articles décrivent d'avantage de carences vitaminiques surtout après chirurgie mal absorbative. Les études restent contradictoires sur ce sujet avec une grande variabilité des résultats selon l'observance dans la prise des suppléments vitaminiques, les intolérances alimentaires et les vomissements gravidiques.

Il a récemment été rapporté un sur-risque de hernie intestinale pendant la grossesse après chirurgie bariatrique.



- Avantages

Les bénéfices de la chirurgie bariatrique sur certaines complications obstétricales et néonatales sont non négligeables. Une revue de la littérature de 2016⁸² rapporte une diminution du risque de diabète gestationnel, d'HTA gravidique, de césarienne et macrosomie chez une population de femmes enceintes après chirurgie bariatrique comparée à des femmes obèses morbides non opérées.

IV.4. Risques trans-générationnels et épigénétique

Ces dernières années, les progrès de la science ont permis d'étudier à travers plusieurs études les liens possibles entre l'épigénétique et l'obésité, ainsi que l'impact possible sur les générations futures^{83,84}.

L'épigénétique correspond à l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes ayant lieu sans altération de la séquence ADN. On sait que la période pré et péri conceptionnelle est une période clé pour la santé du futur enfant à naître, avec possibilités de mutations épigénétiques influencées par l'environnement et notamment par le contexte pondéral et l'alimentation maternelle. Ces périodes correspondent à un stade où interviennent d'importantes modifications épigénétiques avec apparition de marque de méthylation de l'ADN.

L'obésité peut induire ces changements, en partie en lien avec l'inflammation chronique induite par l'excès de tissu adipeux. Cet impact de l'obésité sur l'épigénétique peut atteindre les cellules somatiques mais également les cellules germinales avec un risque de transmission à la descendance.

Les études dans les modèles animaux ont mis en évidence une transmission inter et trans-générationnelle possible du risque d'obésité selon le statut nutritionnel parental ; il y aurait une mémoire de la réponse épigénétique.

Chez la mère, son alimentation peut impacter sur le développement des ovocytes du fœtus féminin et sur les cellules germinales primordiales du fœtus masculin.

Les mères présentant un syndrome métabolique pourraient programmer des dysfonctions mitochondriales par des changements dans les lignées germinales jusqu'à la troisième génération⁸⁵.

Dans les modèles murins, une alimentation hyper lipidique paternelle pourrait entraîner un sur-risque d'obésité sur les fœtus femelles, en induisant une dysfonction pancréatique. L'obésité paternelle pourrait même être responsable d'une altération de la fonction reproductive et de la santé métabolique de sa descendance sur plusieurs générations⁸⁶. Pour les descendants mâles, le sperme serait altéré avec une mobilité diminuée et une augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique. Pour les fœtus femelles, l'aptitude à la maturation ovocytaire serait perturbée.

Les études sur l'humain sont limitées et il est, à l'heure actuelle, difficile d'extrapoler les résultats retrouvés sur les modèles animaux. Cependant l'environnement nutritionnel

parental en période péri-conceptionnelle semble déterminant sur les futurs paramètres métaboliques et reproductifs de l'enfant. Certains auteurs évoquent même un impact trans-générationnel de ces marques épigénétiques.



V. Conclusion

Dans notre étude comme dans la littérature, l'obésité semble donc avoir un impact sur la fécondabilité des femmes.

Toutefois, ce lien significatif et positif, retrouvé entre l'IMC et le délai nécessaire à concevoir, semble être principalement en relation avec les phénomènes dysovulatoires bien connus dans l'obésité. En effet, au-delà de l'obésité, ce sont surtout les caractéristiques menstruelles qui influencent le délai de conception. Finalement, les femmes obèses ayant des cycles réguliers semblent avoir autant de probabilité de concevoir rapidement que les femmes normo-pondérées. De même, l'obésité n'est pas significativement reliée à l'hypofertilité si on exclut les patientes avec des troubles du cycle.

Cependant ces résultats sont à pondérer notamment du fait du caractère rétrospectif de nos données et des biais potentiels en lien avec le recueil par auto-questionnaire.

Plusieurs études ont décrit le rôle propre de l'obésité sur la fertilité : altération de la qualité ovocytaire et de l'environnement folliculaire par des phénomènes inflammatoires locaux, altération endométriale diminuant les chances d'implantation embryonnaire... Cependant, ces effets sont encore controversés avec la nécessité de poursuivre les recherches. De plus, ces phénomènes physiopathologiques semblent négligeables comparativement à l'importance des troubles du cycle sur la fécondabilité que notre étude souligne.

Enfin, nous pensons qu'en matière de fertilité féminine, l'obésité ne doit pas être résumée à la seule évaluation de l'IMC. Il paraît essentiel de prendre en compte le contexte clinique de façon plus subtile en précisant notamment l'ancienneté de l'obésité et de l'évolution pondérale, la répartition des graisses, les complications métaboliques associées, qui sont des facteurs entrant formellement en jeu dans les paramètres de la fertilité.

La considération de ces données doit donc faire partie des critères de prise en charge en assistance médicale à la procréation pour les patientes obèses infertiles. Des seuils d'IMC sont souvent fixés en AMP, limitant l'accès à la fertilité pour ces femmes en désir de grossesse.

Il n'existe actuellement aucun article dans la littérature étudiant de façon randomisée et contrôlée les effets de la mise en place de règles hygiéno-diététiques sur le délai de conception chez des femmes non infertiles. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour définir les interventions optimales pouvant être mises en place durant cette période pré-conceptionnelle.

Quoiqu'il en soit, les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'impact de l'excès pondéral dans l'altération de leur fécondabilité. Il est important que les patientes en

obésité soient prises en charge sur le plan nutritionnel en période pré-conceptionnelle, avec un accompagnement sur le long terme. Le rôle du conjoint n'est pas non plus à négliger avec la mise en place de règles hygiéno-diététiques au sein du couple.

Il serait intéressant de poursuivre ces analyses par une étude de cohorte prospective renseignant de façon précise tous les paramètres métaboliques et l'histoire pondérale de la femme mais aussi du conjoint.



Références bibliographiques

1. obepi_2012.pdf.
2. Boots, C. & Stephenson, M. D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin. Reprod. Med.* **29**, 507–513 (2011).
3. Cedergren, M. I. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* **103**, 219–224 (2004).
4. Torloni, M. R. *et al.* Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* **10**, 194–203 (2009).
5. Persson, M. *et al.* Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ* **357**, j2563 (2017).
6. Fécondité–Bilan démographique 2016 | Insee. Available at: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892259?sommaire=1912926>. (Accessed: 23rd July 2017)
7. Blondel, B., Supernant, K., Du Mazaubrun, C., Breart, G. & others. Enquête nationale périnatale 2003: situation en 2003 et évolution depuis 1998. (2003).
8. Gnoth, C., Godehardt, D., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P. & Freundl, G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* **18**, 1959–1966 (2003).
9. Jensen, T. K., Scheike, T., Keiding, N., Schaumburg, I. & Grandjean, P. Selection bias in determining the age dependence of waiting time to pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* **152**, 565–572 (2000).



10. Broekmans, F. J., Soules, M. R. & Fauser, B. C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr. Rev.* **30**, 465–493 (2009).
11. Dunson, D. B., Baird, D. D. & Colombo, B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* **103**, 51–56 (2004).
12. Johnson, J.-A., Tough, S. & Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can* **34**, 80–93 (2012).
13. Dunson, D. B., Colombo, B. & Baird, D. D. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* **17**, 1399–1403 (2002).
14. Hull, M. G., North, K., Taylor, H., Farrow, A. & Ford, W. C. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil. Steril.* **74**, 725–733 (2000).
15. Augood, C., Duckitt, K. & Templeton, A. A. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* **13**, 1532–1539 (1998).
16. Hassan, M. A. M. & Killick, S. R. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil. Steril.* **81**, 384–392 (2004).
17. Waylen, A. L., Metwally, M., Jones, G. L., Wilkinson, A. J. & Ledger, W. L. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **15**, 31–44 (2009).
18. Kilic, S. *et al.* Environmental tobacco smoke exposure during intrauterine period promotes granulosa cell apoptosis: a prospective, randomized study. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **25**, 1904–1908 (2012).
19. Sepaniak, S., Forges, T. & Monnier-Barbarino, P. [Consequences of cigarette smoking on male fertility]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **34 Spec No 1**, 3S102-111 (2005).



20. Slama, R. *et al.* L'Observatoire épidémiologique de la Fertilité en France: Un Outil de Description de la Fertilité de la Population Générale et de sa Sensibilité aux Facteurs Environnementaux. (2009).
21. Karwacka, A., Zamkowska, D., Radwan, M. & Jurewicz, J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence. *Hum Fertil (Camb)* 1–24 (2017). doi:10.1080/14647273.2017.1358828
22. Rattan, S. *et al.* Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J. Endocrinol.* **233**, R109–R129 (2017).
23. Bérubé, S., Marcoux, S., Langevin, M. & Maheux, R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil. Steril.* **69**, 1034–1041 (1998).
24. D'Hooghe, T. M., Debrock, S., Hill, J. A. & Meuleman, C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin. Reprod. Med.* **21**, 243–254 (2003).
25. Jain, A. *et al.* Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 2468–2473 (2007).
26. Israel, D. D. *et al.* Effects of Leptin and Melanocortin Signaling Interactions on Pubertal Development and Reproduction. *Endocrinology* **153**, 2408–2419 (2012).
27. Gamba, M. & Pralong, F. P. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Mol. Cell. Endocrinol.* **254–255**, 133–139 (2006).
28. Tortoriello, D. V., McMinn, J. & Chua, S. C. Dietary-Induced Obesity and Hypothalamic Infertility in Female DBA/2J Mice. *Endocrinology* **145**, 1238–1247 (2004).



29. Joham, A. E., Palomba, S. & Hart, R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. *Semin. Reprod. Med.* **34**, 93–101 (2016).
30. Lim, S. S., Davies, M. J., Norman, R. J. & Moran, L. J. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **18**, 618–637 (2012).
31. Joham, A. E., Teede, H. J., Ranasinha, S., Zoungas, S. & Boyle, J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt)* **24**, 299–307 (2015).
32. De Frène, V. *et al.* A retrospective study of the pregnancy, delivery and neonatal outcome in overweight versus normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* **29**, 2333–2338 (2014).
33. Robker, R. L. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology* **15**, 115–121 (2008).
34. Luzzo, K. M. *et al.* High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS ONE* **7**, e49217 (2012).
35. Goldman, K. N., Hodes-Wertz, B., McCulloh, D. H., Flom, J. D. & Grifo, J. A. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil. Steril.* **103**, 744–748 (2015).
36. Christensen, M. W., Ingerslev, H. J., Degn, B. & Kesmodel, U. S. Effect of Female Body Mass Index on Oocyte Quantity in Fertility Treatments (IVF): Treatment Cycle Number Is a Possible Effect Modifier. A Register-Based Cohort Study. *PLoS ONE* **11**, e0163393 (2016).



37. Jungheim, E. S. *et al.* IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* **28**, 2720–2727 (2013).
38. Luke, B. *et al.* The effect of increasing obesity on the response to and outcome of assisted reproductive technology: a national study. *Fertil. Steril.* **96**, 820–825 (2011).
39. Rittenberg, V. *et al.* Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* **23**, 421–439 (2011).
40. Fedorcsák, P. *et al.* Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum. Reprod.* **19**, 2523–2528 (2004).
41. Orvieto, R. *et al.* The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Int J Gynaecol Obstet* **104**, 53–55 (2009).
42. Sneed, M. L. *et al.* Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum. Reprod.* **23**, 1835–1839 (2008).
43. Campbell, J. M., Lane, M., Owens, J. A. & Bakos, H. W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* **31**, 593–604 (2015).
44. Sermondade, N. *et al.* BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **19**, 221–231 (2013).
45. Jensen, T. K. *et al.* Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil. Steril.* **82**, 863–870 (2004).
46. Aggerholm, A. S., Thulstrup, A. M., Toft, G., Ramlau-Hansen, C. H. & Bonde, J. P. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil. Steril.* **90**, 619–626 (2008).



47. Leisegang, K., Bouic, P. J. D. & Henkel, R. R. Metabolic syndrome is associated with increased seminal inflammatory cytokines and reproductive dysfunction in a case-controlled male cohort. *Am. J. Reprod. Immunol.* **76**, 155–163 (2016).
48. Martini, A. C., Molina, R. I., Ruiz, R. D. & Fiol de Cuneo, M. [Obesity and male fertility]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* **69**, 102–110 (2012).
49. Kahn, B. E. & Brannigan, R. E. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol* (2017). doi:10.1097/MOU.0000000000000417
50. Tremellen, K. Gut Endotoxin Leading to a Decline IN Gonadal function (GELDING) - a novel theory for the development of late onset hypogonadism in obese men. *Basic Clin Androl* **26**, 7 (2016).
51. Ramlau-Hansen, C. H. *et al.* Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum. Reprod.* **22**, 1634–1637 (2007).
52. Jensen, T. K., Scheike, T., Keiding, N., Schaumburg, I. & Grandjean, P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology* **10**, 422–428 (1999).
53. Gesink Law, D. C., Macle hose, R. F. & Longnecker, M. P. Obesity and time to pregnancy. *Hum. Reprod.* **22**, 414–420 (2007).
54. Wise, L. A., Palmer, J. R. & Rosenberg, L. Body size and time-to-pregnancy in black women. *Hum. Reprod.* **28**, 2856–2864 (2013).
55. McKinnon, C. J. *et al.* Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil. Steril.* **106**, 451–459 (2016).
56. Bolúmar, F., Olsen, J., Rebagliato, M., Sáez-Lloret, I. & Bisanti, L. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *Am. J. Epidemiol.* **151**, 1072–1079 (2000).



57. Zaadstra, B. M. *et al.* Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* **306**, 484–487 (1993).
58. Wise, L. A. *et al.* An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* **25**, 253–264 (2010).
59. van der Steeg, J. W. *et al.* Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum. Reprod.* **23**, 324–328 (2008).
60. Gaskins, A. J., Rich-Edwards, J. W., Missmer, S. A., Rosner, B. & Chavarro, J. E. Association of Fecundity With Changes in Adult Female Weight. *Obstet Gynecol* **126**, 850–858 (2015).
61. Wise, L. A. *et al.* A Prospective Cohort Study of Menstrual Characteristics and Time to Pregnancy. *Am J Epidemiol* **174**, 701–709 (2011).
62. Jensen, T. K., Scheike, T., Keiding, N., Schaumburg, I. & Grandjean, P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology* **10**, 422–428 (1999).
63. Jensen, T. K., Scheike, T., Keiding, N., Schaumburg, I. & Grandjean, P. Selection Bias in Determining the Age Dependence of Waiting Time to Pregnancy. *Am J Epidemiol* **152**, 565–572 (2000).
64. Guldbrandsen, K. *et al.* Age of menarche and time to pregnancy. *Hum. Reprod.* **29**, 2058–2064 (2014).
65. Small, C. M., Manatunga, A. K. & Marcus, M. Validity of self-reported menstrual cycle length. *Ann Epidemiol* **17**, 163–170 (2007).
66. Juul, S., Karmaus, W. & Olsen, J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Hum Reprod* **14**, 1250–1254 (1999).



67. Joffe, M. *et al.* Studying time to pregnancy by use of a retrospective design. *Am. J. Epidemiol.* **162**, 115–124 (2005).
68. Hakimi, O. & Cameron, L.-C. Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. *Sports Med* **47**, 1555–1567 (2017).
69. Rich-Edwards, J. W. *et al.* Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* **13**, 184–190 (2002).
70. Palomba, S. *et al.* Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod. Biomed. Online* **29**, 72–79 (2014).
71. Faghfoori, Z., Fazelian, S., Shadnoush, M. & Goodarzi, R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr* (2017). doi:10.1016/j.dsx.2017.03.030
72. Domecq, J. P. *et al.* Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 4655–4663 (2013).
73. Legro, R. S. *et al.* Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**, 2658–2666 (2016).
74. Lan, L. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the impact of preconception lifestyle interventions on fertility, obstetric, fetal, anthropometric and metabolic outcomes in men and women. *Hum. Reprod.* **32**, 1925–1940 (2017).
75. van Oers, A. M. *et al.* Effectiveness of lifestyle intervention in subgroups of obese infertile women: a subgroup analysis of a RCT. *Hum. Reprod.* **31**, 2704–2713 (2016).
76. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A. & Willett, W. C. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol* **110**, 1050–1058 (2007).



77. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A. & Willett, W. C. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr* **63**, 78–86 (2009).
78. Merhi, Z. O. Impact of bariatric surgery on female reproduction. *Fertil. Steril.* **92**, 1501–1508 (2009).
79. Skubleny, D. *et al.* The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* **26**, 169–176 (2016).
80. Milone, M. *et al.* Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women? *Obes Surg* **27**, 2106–2112 (2017).
81. Parent, B. *et al.* Bariatric Surgery in Women of Childbearing Age, Timing Between an Operation and Birth, and Associated Perinatal Complications. *JAMA Surg* **152**, 1–8 (2017).
82. González, I., Lecube, A., Rubio, M. Á. & García-Luna, P. P. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child. *Int J Womens Health* **8**, 721–729 (2016).
83. Chavatte-Palmer, P. *et al.* DOHaD et programmation pré- et péri-conceptionnelle. *Med Sci (Paris)* **32**, 57–65 (2016).
84. van Dijk, S. J. *et al.* Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)* **39**, 85–97 (2015).
85. Saben, J. L. *et al.* Maternal Metabolic Syndrome Programs Mitochondrial Dysfunction via Germline Changes across Three Generations. *Cell Rep* **16**, 1–8 (2016).
86. Fullston, T. *et al.* Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Hum. Reprod.* **27**, 1391–1400 (2012).





Annexes

Auto-questionnaire distribué aux patientes pour réalisation de l'étude

Nom et prénom :	
Votre âge :	
<u>Antécédents médicaux :</u>	
-diabète : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	-hypertension artérielle : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
-diabète gestationnel lors d'une grossesse antérieure ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
-hypertension artérielle lors d'une grossesse antérieure ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
-tabac en dehors de la grossesse : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non	
-alcool en dehors de la grossesse : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> occasionnel <input type="checkbox"/> plus de 1 verre/jour	
-autres antécédents médicaux :	
<u>Antécédents chirurgicaux :</u>	<u>Prenez-vous un traitement médical</u>
<u>quotidien ?:</u>	
<input type="checkbox"/> oui : lesquels ?	<input type="checkbox"/> oui : lesquels ?
<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non
<u>Combien avez-vous d'enfants ?</u>	
<u>Combien avez-vous eu de grossesses ?</u> (merci de préciser si interruption volontaire de grossesse, interruption médicale de grossesse ou fausse couche)	
<u>Combien de temps avez-vous mis pour être enceinte pour cette grossesse ?</u> (délai entre l'arrêt de toute contraception et le début de la grossesse) <input type="checkbox"/> 0-4 mois <input type="checkbox"/> 5-12 mois <input type="checkbox"/> 13-24 mois <input type="checkbox"/> supérieur à 24 mois	
<u>S'agissait-il d'une grossesse programmée ?</u> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<u>Avez-vous eu recours à une stimulation hormonale pour obtenir cette grossesse ?</u> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<u>Avez-vous eu recours à de la procréation médicalement assistée pour obtenir cette grossesse ?</u> <input type="checkbox"/> oui (fécondation in vitro ou ICSI ou insémination intra -utérine) <input type="checkbox"/> non	



Combien de temps avez-vous mis pour être enceinte pour chacune de vos autres grossesses ?

Grossesse n°1 :.....

Grossesse n°2 :.....

Grossesse n°3 :.....

Grossesse n°4 :.....

Poids avant la grossesse :.....

Votre taille :.....

Nombre de kilo pris depuis le début de la grossesse :.....

Comparé au poids que vous aviez à l'âge de 18 ans, comment a évolué votre poids (en dehors de la grossesse):

- vous avez perdu plus de 5 kg
- votre poids est plutôt stable, à plus ou moins 5 kg
- vous avez pris entre 5 et 10kg
- vous avez pris plus de 10 kg

Age de votre conjoint :.....

Poids de votre conjoint :..... -taille de votre conjoint :.....

Est ce que vos cycles avant la grossesse étaient réguliers ? (variation de moins de 7 jours entre deux cycles)

- oui
- non

Quel était le délai approximatif entre le 1^{er} jour de vos règles et le premier jour des règles suivantes, avant la grossesse ?

- inférieur à 20 jours
- entre 20 et 25 jours
- entre 25 et 35 jours
- supérieur à 35 jours

Combien de jours duraient vos règles ? (à partir du premier jour des règles de sang rouge)

- inférieur ou égal à 2 jours
- entre 3 et 6 jours
- supérieur ou égal à 7 jours

A quel âge avait vous eu vos premières règles ?.....

Avez-vous déjà fait un bilan hormonal ?

- oui
- non

Si oui : pour quel motif (trouble des règles, problème de poils, obésité...) ?

.....

.....

.....

Quel médecin vous l'avez prescrit ?.....

En quelle année ?.....

Résultats du bilan si vous vous en souvenez :.....



Avez-vous des problèmes hormonaux connus ?

- oui
- non

Si oui : syndrome des ovaires polykystiques

- trouble de la thyroïde
- autre :.....

Quelle est la fréquence de vos rapports avec votre conjoint ?

- inférieur à 2 fois par mois
- entre 2 et 4 fois par mois
- 1 à 2 fois par semaine
- 3 fois par semaine ou plus



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Impact de l'obésité sur la fécondabilité des femmes : étude rétrospective sur 670 patientes menée dans le C.H.U de Limoges

Introduction : l'obésité, problème de santé mondiale concerne notamment les femmes en âge de procréer. La littérature décrit un impact négatif de l'obésité sur le délai nécessaire à concevoir (DNC) chez les femmes exposées à la grossesse. Nous avons cherché à savoir si la fécondabilité est altérée dans un contexte d'obésité, indépendamment de facteurs confondants, tels que les troubles du cycle.

Matériel et méthode : dans une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique (CHU de Limoges) nous avons interrogé par auto-questionnaire des femmes fertiles sur leur DNC, en post-partum immédiat, corrélé à l'indice de masse corporelle (IMC) avec prise en compte d'éventuels facteurs confondants.

Résultats : 670 femmes ont été incluses. L'obésité est significativement corrélée à l'allongement du DNC ($p=0,02$) et à un risque d'hypofertilité (DNC>12 mois) (OR=2,17 ; 95% IC [1,28 ; 3,70] ; $p=0,004$). Dans l'analyse en sous-groupe évaluant uniquement les femmes avec des cycles réguliers et/ou de longueur normale, les liens entre l'obésité et la fécondabilité n'apparaissent plus significatifs. L'âge de la femme, le tabac, le poids du conjoint ne sont pas apparus comme des paramètres impactant significativement le DNC dans notre étude.

Conclusion : l'obésité altère la fécondabilité des femmes. Ce lien significatif et positif, retrouvé entre l'IMC et le DNC, semble être principalement en relation avec les phénomènes dysovulatoires bien connus dans l'obésité. Les femmes obèses sans trouble du cycle ont autant de chances de concevoir rapidement et ne sont pas plus à risque d'hypofertilité que les femmes avec un IMC normal.

Mots-clés : obésité, fécondabilité, délai de conception, grossesse

