

L' OBESITE EST-ELLE UN PROBLEME CHEZ UNE FEMME DESIRANT UNE GROSSESSE ?

Catherine Avril
Clinique Saint-Antoine
Bois-Guillaume (Rouen)

L'obésité est une pathologie de plus en plus répandue chez la femme en age de procréer et son retentissement sur la fertilité et sur le pronostic obstétrical est à considérer . La plupart des femmes obèses obtient une grossesse sans recourir à l'assistance médicale à la procréation et il ne semble pas que le BMI influe significativement sur le délai de conception des femmes fertiles .

Par contre , les anomalies de l'ovulations sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes en surpoids et l'obésité influe d'autant plus sur la fertilité qu'elle apparaît au moment de la puberté . D'autre part , les femmes obèses peuvent infertiles pour les mêmes raisons que les femmes de poids normal et leur poids influence la prise en charge .

1. SURPOIDS ET GROSSESSE

Une information sur les risques obstétricaux doit être donnée à toute jeune femme en age de procréer .

Beaucoup d'études ont été publiées avec des critères très variables pour l'obésité (BMI de 25 à 35 kg/m² selon les études) mais les résultats sont tous dans le même sens .

Le taux de fausses-couches du premier trimestre semble plus élevé .

L'incidence de l'hypertension artérielle gravidique mais aussi des syndromes toxémiques est considérablement augmentée et le risque est

d'autant plus élevé que l'obésité est androïde . La fréquence de l'HTA gravidique atteint plus de 30 % dans certaines études et celle de la toxémie plus de 5%.

De même , le diabète gestationnel est plus fréquent surtout lorsque l'âge avance mais son incidence reste beaucoup plus faible que celle de l'HTA.

Il n' y a pas d'incidence de l'obésité sur les taux de prématurité , la prématurité spontanée étant un peu moins élevée .

Les césariennes sont plus fréquentes ainsi que les extractions instrumentales avec une morbidité plus élevée tant sur les complications pariétales et infectieuses que thromboemboliques .

Le poids de naissance est plus élevé et l'anémie moins fréquente !

La prise de poids des femmes très obèses durant la grossesse n'est pas plus élevée que celle de poids normal , ce qui n'est hélas pas vrai pour les femmes en surpoids modéré .

2. SURPOIDS ET INFERTILITE

Etape diagnostique

Elle comprendra un bilan complet dont l'objectif est de préciser le statut ovarien et la nature ovulatoire des cycles ainsi que d'évaluer les autres paramètres utérins tubaires et spermatiques .

L'échographie des ovaires permet de préciser le volume ovarien ($n= 4$ à 8 cm^3) , le nombre de follicules de moins de 8 mm ($n = 4$ à 10) et leur répartition ainsi que l'aspect et la vascularisation du stroma par le doppler énergie . Cette échographie sera réalisée en début de cycle (J 3) associée à des dosages hormonaux (oestradiol , FSH , LH , AMH , Testostérone , Delta 4 androstènedione) et à un bilan métabolique (glycémie à jeun et post prandiale éventuellement couplée à une insulïnémie , triglycérides et cholestérol hdl et ldl). En fonction de la durée des cycles une échographie de contrôle de l'ovulation sera prévue 15 à 16 jours avant la date prévue des règles .

Plusieurs cas de figure sont à envisager :

-le retentissement de l'obésité sur les cycles est modéré : les ovaires sont normaux à l'échographie, on observe souvent un allongement de la phase folliculaire mais l'ovulation normale. La surcharge pondérale n'est pas la cause de l'infertilité et le bilan de celle-ci doit être mené normalement. La femme sera informée que l'obésité a une incidence négative les taux de succès de la plupart des traitements et accroît le risque obstétrical.

-L'obésité est directement associée à un trouble de l'ovulation et l'aspect échographique des ovaires est le plus souvent micropolykystique : il s'agit le plus souvent d'obésités dites « androïdes » avec rapport taille/hanche élevé, signes cliniques d'hyper androgénie. La réduction pondérale peut faciliter l'apparition d'une ovulation spontanée et augmente considérablement le taux de succès des traitements

Induction de l'ovulation chez la femme obèse anovulatoire

- Le Citrate de clomifène qui est un antagoniste de l'œstradiol au niveau hypothalamo-hypophysaire reste le traitement de première intention : 75% des femmes obtiennent une ovulation, le taux de grossesse cumulé est de 50% pour 6 cycles et n'augmente plus ensuite, le taux de gémellarité est de 10%, une surveillance échographique est obligatoire au moins pour le premier cycle. Une réduction pondérale de 5 à 10% augmente le taux de réponse au clomifène.
- La metformine peut aider à la réduction pondérale et à la diminution de l'insulino-résistance, elle pourrait même être prescrite en première intention car expose très peu de risque de grossesse multiple mais elle ne bénéficie pas d'autorisation dans cette indication. Elle diminuerait de plus le risque de FCS et de diabète gestationnel ?
- Induction par gonadotrophines

L'objectif est d'obtenir si possible un seul follicule pré ovulatoire avec le moins de follicules intermédiaires possibles .

Une induction multifolliculaire s'accompagne dans ce cas d'un risque de grossesse multiple élevé et celles-ci sont particulièrement à risque chez les femmes obèses . Il faut donc déterminer la dose seuil de FSH qui permettra la croissance d'un follicule avec le moins de follicules intermédiaires possibles . Ce seuil de FSH est variable d'une femme à l'autre.

Le seuil de FSH varie en fonction du poids et de l'insulino- résistance (1) .L'équipe de B. Fauser (2) à Rotterdam a proposé une formule avec plusieurs degrés de complexité .Le facteur le plus fortement corrélé à la dose seuil de FSH est le BMI .Le coefficient de corrélation R est de 0.29.

Dose de départ de FSH = $4.5 \times \text{BMI} (\text{kg}/\text{m}^2) + 1.5$.

Des mesures hygiéno-diététiques et une réduction même modeste du BMI permettent donc de réduire la dose de départ de façon notable .

D'autres paramètres sont à prendre en compte si l'on veut améliorer la prédictibilité : la prescription de gonadotrophines intervient après échec du citrate de clomifène : anovulation ou absence de conception après 6 cycles .Des doses de FSH plus élevées sont requises si le citrate de clomifène n'induisait pas de folliculogénèse (2) .Par contre le seuil de FSH est moins élevé chez les femmes qui ont ovulé sans concevoir de grossesse sous citrate de clomifène .

2 équations sont proposées par l'équipe de B. Fauser :

$3.5 \text{ BMI} (\text{kg}/\text{m}^2) + 35.6 \text{ résistance au CC (oui}=1 , \text{ non } =0) +$
 $6.7 \times \text{FSH}(\text{mUI} / \text{ml}) + 2.6 \times \text{insulinémie (mUI} / \text{ml)} / \text{glycémie (nmol} / \text{l)}$
 -32.5 .

*Le coefficient de corrélation multiple R^2 est de 0.49

$4 \text{ BMI (kg/m}^2) + 32 \text{ résistance au CC (oui=1 , non =0) + 7 IGF -1 (ng / ml) + 6 x FSH (mUI / ml) - 51 .$
*R2 est de 0.54 ,

Ces 2 équations qui prennent en compte l'insulino-résistance et la résistance au citrate de clomifène ainsi que la réserve ovarienne évaluée par le taux de FSH ont un R2 plus élevé que la formule qui prend simplement le BMI en compte et permettent donc une meilleure définition de la dose de départ que le seul BMI.

Fécondation in vitro et obésité

L'obésité diminue la réponse ovarienne aux gonadotrophines : la plupart des études retrouvent une augmentation de la dose totale utilisée qui est observée quelque-soit le mode d'administration (sous-cutané ou intra musculaire) . La dose quotidienne de FSH est augmentée ainsi que la durée du traitement .Le taux d'œstradiol le jour du déclenchement est le même voire inférieur à celui des femmes de poids normal . L'augmentation de la dose de gonadotrophines est moindre que dans l'induction hors FIV vraisemblablement car il ne s'agit pas des mêmes patientes . Selon les études publiées , seules 5 à 10% des patientes obèses incluses dans un protocole de FIV/ICSI présentent une anovulation . Les autres bénéficient d'une FIV/ICSI exactement pour les mêmes raisons que les femmes de poids normal et sont normo-ovulantes .

La qualité ovocytaire est affectée :le nombre d' ovocytes retrouvés est le même mais le nombre d'ovocytes en métaphase II et le nombre d'embryons sont significativement diminués. Le taux de fausse-couche semble augmenté même si la signification statistique n'est pas atteinte dans la plupart des séries .Même si le taux de grossesse est diminué dans certaines séries , il demeure acceptable .Les complications graves en particulier thromboemboliques et l'hyper stimulation ne sont pas significativement plus fréquentes , par contre la ponction en vue de recueil ovocytaire est plus difficile .

CONCLUSION

- L'évaluation de l'ovaire lui-même est l'élément le plus déterminant de la prise en charge d'une infertilité :Ovaires normaux , OMPK , et Déficit ovariens sont les 3 principaux types d'ovaires décrits actuellement
- Si l'ovaire est normal , l'obésité n'est pas à elle seule une cause d'infertilité et elle a un impact négatif sur le taux de succès de la majorité des AMP qui reste modéré .
- L'obésité est un facteur pronostic négatif majeur des troubles de l'ovulation associés aux OMPK et une réduction pondérale même modérée permet d'augmenter considérablement le taux de succès des traitements
- Depuis l'ICSI l'ovocyte est mis à nu et l'étude des dysmorphies ovocytaires est à ses débuts .Le plus souvent elles sont associées aux anomalies de la structure ovarienne (OMPK et surtout Déficits ovariens) mais peuvent être observées chez des femmes présentant des ovaires normaux et être l'origine de stérilités auparavant inexplicées .
- « mieux vaut traiter une femme jeune mince et non fumeuse qu'une moins jeune obèse tabagique » , mais rien ne justifie l'exclusion des femmes obèses des protocoles d'AMP .
- Le pronostic obstétrical est altéré par les surcharges pondérales et encore plus que chez une femme de poids normal il faut éviter au maximum les grossesses multiples

Bibliographie

1.Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment

Fedorcsak P. , Olav Dale P, Storeng R., Ertzeid G. , Bjercke S. , Oldereid N. ,
Human Reprod.Vol.19 , No 11 pp 2523-2528 , 2004.

2.Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of super-ovulation and in-vitro fertilisation

Hany Lashen ,William Ledger , Andres Bernal , David Barlow
Human reprod. Vol.14, No 3 , pp712-715 ,1999

3.Obesity and reproductive disorders in women
renato Pasquali , Carla Pelusi , Alessandra Gambineri
Human Reprod .Vol. 9, No.4 pp .359-372 , 2003

4. Obesity is associated with increased risk of first trimester and
recurrent miscarriage : matched case-controlled study
H.Lashen , D.W. Sturdee
Human Reprod.Vol 19,No7 , pp.1644-1646 , 2004