

# Obésité et AMP : proposition de prise en charge

I. STREULI <sup>1</sup>, D. DE ZIEGLER <sup>1\*</sup>, Z. FARAH <sup>2a</sup>, J. BERDAH <sup>2b</sup>,  
L. JACQUESSON-FOURNOLS <sup>2b</sup>  
et le groupe de travail multidisciplinaire Ob-fert  
(Paris)

## Résumé

*But - L'obésité est en augmentation dans les pays industrialisés avec une prévalence en France de plus de 15 %. L'obésité féminine peut conduire, chez les femmes en âge de procréer, à des troubles de l'ovulation et une infertilité et constitue un facteur de mauvais pronostic en cas de traitement d'assistance médicale à la procréation (AMP). De surcroît, les comorbidités et complications de l'obésité représentent des risques lors des traitements d'AMP, des anesthésies générales ainsi que pendant la grossesse.*

*Matériel et méthodes - Depuis 2011, le groupe de travail multidisciplinaire et multicentrique Ob-fert se réunit à une fréquence d'une fois tous les 2 à 3 mois pour discuter de thèmes en lien avec la reproduction et l'obésité. Nous présentons ici brièvement la prise en charge proposée lors des différentes réunions du groupe de travail.*

- 1 - Groupe hospitalier Paris Centre Cochin-Broca-Hôtel Dieu - Hôpital Cochin - APHP - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - Université Paris Descartes-Paris Sorbonne Cité - 53 avenue de l'Observatoire - 75014 Paris
- 2 - Hôpital Pitié-Salpêtrière - APHP - 47-83 boulevard de l'hôpital - 75013 Paris
  - a - Service de nutrition
  - b - Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction

\* Correspondance : ddeziegler@orange.fr

*Résultats - L'obésité joue un rôle négatif important dans la fertilité féminine de par les troubles de l'ovulation induits et une augmentation du délai nécessaire à concevoir. En cas d'assistance médicale à la procréation, les résultats sont nettement inférieurs en cas d'obésité. Plutôt que de fixer une limite arbitraire d'indice de masse corporelle (IMC), les patientes obèses infertiles avec un IMC entre 30 et 40 kg/m<sup>2</sup> devraient bénéficier d'un bilan de comorbidités qui conditionnera le plan thérapeutique et permettra d'évaluer les risques liés à la prise en charge.*

*Conclusions - Les résultats du bilan des complications et des comorbidités pourront être discutés en concertation multidisciplinaire. Un plan de traitement individuel sera établi pour chaque patiente en fonction de son âge, de la cause de son infertilité, de son IMC et de la présence de complications/comorbidités en lien avec son obésité. Le plan de traitement devra déterminer si la patiente peut bénéficier d'un traitement d'AMP après modification de facteurs hygiénodiététiques et correction des carences alimentaires (patientes avec une obésité sans complications, ni comorbidités) ou si une perte de poids et un traitement des comorbidités est nécessaire et conditionne la prise en charge en AMP. Dans certains cas d'obésité massive, le recours à la chirurgie bariatrique constitue une étape clé qui permet d'améliorer la fertilité spontanée, de corriger les comorbidités et de diminuer les risques obstétricaux.*

*Mots clés : infertilité, obésité, AMP, comorbidités, grossesse*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussigné, Dominique de Ziegler, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## INTRODUCTION

Les données épidémiologiques en France et dans le monde montrent une augmentation de l'obésité (15,1 % de Françaises obèses en 2009 selon l'étude Obépi) [1]. Une étude récente réalisée en Amérique du Nord montre que plus des deux tiers des femmes en âge de procréer sont en surpoids ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) ou obèses ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) [2, 3]. Par ailleurs, le gain moyen de poids pendant la grossesse a augmenté de façon spectaculaire au cours des quatre dernières années, de 10 à 15 kg, et ceci dans toutes les catégories d'IMC avant la grossesse [4]. L'obésité entraîne des troubles de la fertilité et diminue les chances de grossesse après traitement d'infertilité. De surcroît, la grossesse chez la femme obèse est à risque de complications obstétricales et fœtales. Aussi paraît-il souhaitable, voire indispensable, de prendre en charge ces patientes avant les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) et pendant leur grossesse.

### I. L'OBÉSITÉ ET L'INFERTILITÉ

L'obésité de l'un et/ou l'autre des 2 conjoints diminue la fertilité en dehors de toute autre pathologie, avec une augmentation du délai nécessaire à concevoir (DNC) des patientes obèses par comparaison à celles de poids normal [5, 6]. L'un des mécanismes invoqués pour expliquer l'impact de l'obésité sur la fertilité est un effet négatif de l'obésité sur la quantité de FSH disponible. Dans une étude de pharmacocinétique, Steinkampf *et coll.* ont montré une relation inverse ( $p = 0,006$ ) entre les taux circulants de FSH et l'IMC à la suite de l'administration de FSH exogène [8]. En cas d' $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ , les taux circulants de FSH étaient de moitié inférieurs à ceux observés en cas d'IMC normal. Cet impact du poids sur les taux circulants de FSH était semblable en cas d'administration sous-cutanée ou intramusculaire [8]. Il est donc logique de penser que ces caractéristiques pharmacocinétiques de la FSH observées après administration exogène (taux plus bas) se rencontrent probablement aussi en cas de production endogène. Ainsi un signal FSH plus faible peut occasionner des troubles ovulatoires comme cela a été démontré à partir d'un modèle expérimental développé par Knobil [9].

## 1.1. L'obésité et les traitements d'AMP

Moragianni *et coll.* ont conduit une étude de cohorte rétrospective étudiant l'effet de catégories de l'IMC sur les naissances vivantes après un premier cycle d'AMP chez 4 609 femmes [20]. Après ajustement pour certains facteurs confondants, les femmes avec un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> avaient des odds d'implantation, de grossesse clinique et de naissance vivante diminués. Les odds ratios ajustés pour les naissances vivantes étaient de 0,63 (95 % IC 0,47-0,85) pour les IMC entre 30,00 et 34,99, de 0,39 (95 IC % 0,25-0,61) pour les IMC entre 35,00 et 39,99 et de 0,31 (95 % IC 0,16-0,64) pour un IMC  $\geq 40$  par comparaison aux femmes de poids normal. Dans cette étude, il n'y avait par contre pas de différence dans le taux d'annulation de cycle, de fausses couches ou de grossesses multiples.

Écrivant au nom du groupe SART, un groupe d'étude de la Société américaine de fertilité (ASRM), Luke *et coll.* concluent que le surpoids est associé à un risque accru de ne pas concevoir en AMP [21]. Cette analyse a été rendue possible par la disposition prise par SART de demander l'enregistrement du poids et de la taille dans les données cliniques compilées dans le registre d'activités AMP américain dès 2007. Globalement, le risque de non-grossesse est largement accru en cas d'obésité et de manière proportionnelle à l'importance de celle-ci [21]. Comme déjà observé dans l'analyse de l'impact de l'obésité sur la survenue de grossesses spontanées [7], cet effet de l'obésité est plus important pour les femmes jeunes ( $< 35$  ans) qu'il ne l'est chez les femmes plus âgées [21].

De manière remarquable, l'étude conduite sur les données du groupe américain SART ne retrouve pas d'effet négatif de l'obésité sur les chances de grossesse en don d'ovocytes [21]. Les résultats de Bellver *et coll.* sont par contre différents sur ce point [22]. Dans cette dernière étude portant sur les résultats de 6 500 cas de don d'ovocytes, le groupe espagnol observe des taux de grossesse évolutive à 36 % dans les cas où la receveuse est obèse (IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>). Ces résultats sont statistiquement inférieurs à ce qui est observé chez des femmes d'IMC normal (18-25 kg/m<sup>2</sup>) où ce taux est de 45,2 % ( $p = 0,017$ ). Parallèlement, il a été observé une tendance à l'augmentation du taux des fausses couches chez les receveuses obèses (18,3 %), mais cette différence n'est pas statistiquement différente de ce qui est observé chez des receveuses de poids normal (15,9 %).

Le risque de fausses couches en fonction du poids corporel a été étudié par Veleva *et coll.* [23]. Cette étude montre un risque de fausses couches accru chez les femmes dont le poids est excessif tant en cas de

transfert en cycle stimulé qu'en cycle substitué pour des embryons cryopréservés [23]. Ce dernier point est donc en accord avec les résultats de Bellver *et coll.* [22] mais différents de ceux de Wise *et coll.* [7].

## I.2. L'obésité et les risques de l'AMP

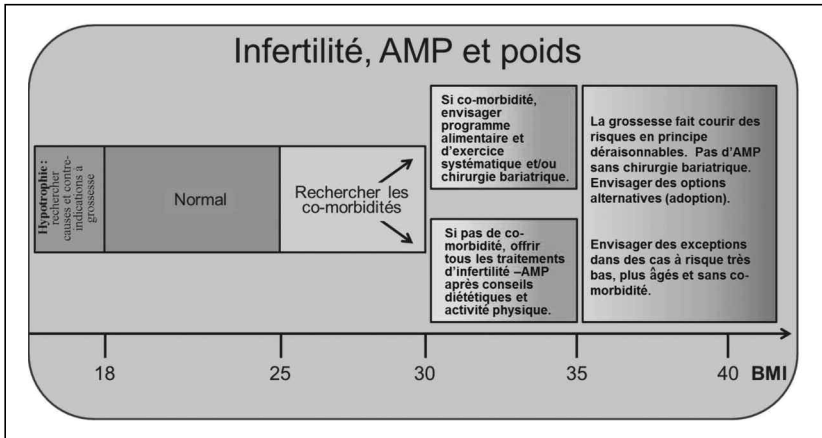
La prise en charge en AMP des patientes obèses peut être, en théorie, plus compliquée en raison de difficultés techniques liées à l'obésité (difficultés anesthésiques, difficultés à visualiser les ovaires lors des échographies monitoring, difficultés d'accès aux ovaires lors de la ponction, difficultés lors de l'échoguidage par voie abdominale pour le transfert d'embryons, etc.), d'une gestion plus compliquée des complications potentielles de la ponction (cœlioscopie en cas d'hémorragie) et d'un risque de complications plus fréquentes, en particulier thromboemboliques, hémorragiques ou infectieuses. Peu d'études ont analysé les complications survenant en cas d'AMP chez les patientes obèses. En 2012 Koning *et coll.* ont conduit une revue systématique de 14 études sur le thème des taux de succès et des complications en cas d'AMP chez les patientes obèses. Aucune étude ne retrouvait d'association entre le surpoids/obésité et les complications de l'AMP. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, les grossesses ectopiques et les grossesses multiples n'étaient pas retrouvés plus fréquemment chez les femmes obèses par comparaison aux femmes de poids normal. Les études analysées dans cette revue systématique n'avaient pas pour objectif d'étudier les complications de l'AMP et avaient donc une taille d'échantillon trop faible. De plus Koning *et al.* n'ont pas pu étudier certaines complications telles que les complications infectieuses, hémorragiques ou thromboemboliques qui n'étaient pas rapportées dans la plupart des études. De plus, ils n'ont pas pu créer de groupes d'IMC et ne peuvent donc pas déterminer si les patientes souffrant d'obésité massive sont plus à risque que les autres. Il n'est donc pas possible à l'heure actuelle de se prononcer sur le risque de l'AMP chez les patientes obèses, et de nouvelles études d'envergure devraient être réalisées pour répondre à cette question fondamentale dans la prise en charge de ces patientes.

## I.3 Conclusion

La prise en charge de l'infertilité rencontrée chez la femme obèse fait face d'une part à une diminution de l'efficacité des traitements

(notamment d'AMP) et d'autre part à une augmentation du risque encouru. Ce dernier dépend du risque d'être enceinte chez une femme obèse, qui est lui-même lié au degré de cette obésité d'une part, et de la présence de facteurs de comorbidité associés d'autre part. La figure 1 illustre nos recommandations de prise en charge en AMP en cas de surpoids et obésité. En cas d'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), la recherche de comorbidités (diabète, syndrome métabolique, hypertension artérielle, etc.) est obligatoire.

Figure 1 - Infertilité, AMP et poids



## II. LE BILAN AVANT AMP

### II.1. Introduction

L'obésité est associée à de nombreuses complications et comorbidités qui, chez les patientes infertiles, peuvent avoir des répercussions sur les traitements d'infertilité, mais qui peuvent constituer un risque lors de la prise en charge en AMP ainsi que pendant la grossesse. Plutôt que de fixer une limite arbitraire d'indice de masse corporelle (IMC), les patientes obèses infertiles avec un IMC entre 30 et 40 kg/m<sup>2</sup> devraient bénéficier d'un bilan des comorbidités qui conditionnera le plan thérapeutique et permettra d'évaluer les risques de la prise en charge [24]. Les patientes avec un IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> devraient être référées directement à une structure

spécialisée pour bilan et prise en charge. La Haute Autorité de santé (HAS) a récemment édité ses recommandations dans la prise en charge médicale des patientes obèses [25].

Ce bilan permettra de :

- déterminer quelles sont les patientes obèses qui présentent des comorbidités et qui nécessitent des investigations complémentaires et une prise en charge spécialisée ;
- déterminer celles qui présentent des risques anesthésiques et des risques liés à la grossesse ;
- déterminer quelles sont les patientes qui nécessitent une prise en charge de leur obésité par des mesures hygiénodietétiques voire chirurgicales avant tout traitement d'infertilité.

## II.2. Proposition de bilan avant AMP

Le bilan complémentaire pourra s'effectuer en hospitalisation de jour ou en ambulatoire et devra comprendre les éléments suivants.

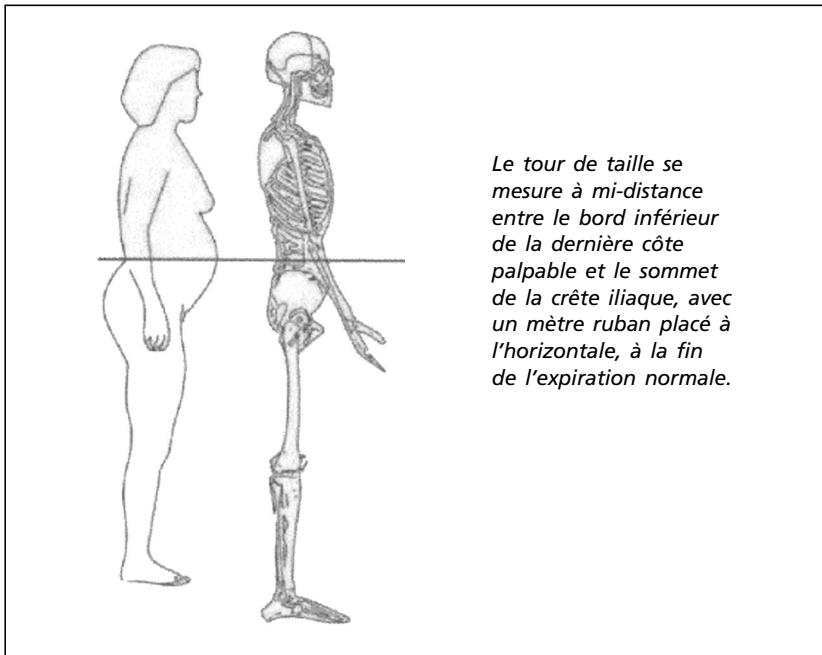
### II.2.a. Histoire de l'obésité

Une histoire de la maladie complète avec des détails concernant notamment : le poids minimum, le poids maximum, la cinétique de la prise pondérale, la stabilité du poids actuel, le nombre et les types de régimes, l'alimentation actuelle, le degré d'activité physique et sportive, la recherche d'un trouble du comportement alimentaire (sévérité, suivi), l'existence d'une pathologie psychiatrique (troubles anxieux, dépression, psychose), l'existence d'une obésité dans l'entourage (poids, IMC du conjoint et des enfants), l'effet des changements pondéraux sur la régularité et la longueur des cycles menstruels.

### II.2.b. Un examen physique

L'examen clinique de la patiente obèse pratiqué par le gynécologue comprendra les éléments suivants : le poids, la taille, le calcul de l'IMC, la description de la distribution de la masse adipeuse qui peut être gynoïde ou androïde, la mesure du tour de taille (Figure 2) et le calcul du rapport taille/hanche, la mesure du tour cervical, la mesure de la tension artérielle (avec un brassard adapté aux obèses), la recherche d'une hyperandrogénie clinique (quantifiée sur l'échelle de Ferriman et Gallwey), la recherche d'un *acanthosis nigricans* en faveur d'une insulino-résistance, la recherche de signes évocateurs d'un syndrome de Cushing (fragilité cutanée et capillaire, « *Buffalo neck* », répartition tronculaire de la graisse, amyotrophie proximale).

Figure 2 - Mesure du tour de taille, d'après la HAS [24]



### ***II.2.c. Bilan des comorbidités***

Ce bilan permettra de rechercher les comorbidités les plus fréquentes associées à l'obésité.

#### ***II.2.c.i. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)***

Les patientes obèses présentant des symptômes évoquant un SOPK tels qu'une oligo-aménorrhée ou un hirsutisme devront avoir un bilan pour confirmer le diagnostic qui comprendra : une échographie gynécologique endovaginale avec compte folliculaire antral (CFA), un bilan hormonal (FSH, LH, estradiol et AMH), la recherche d'une hyperandrogénie biologique (dosage de la testostérone totale, DHEA-S, delta-4-androsténédione, 17 hydroxyprogéstérone basale et en cas d'anomalies, test au synacthène).

#### ***II.2.c.ii. Résistance à l'insuline et diabète de type 2 [24]***

Les patientes obèses infertiles devraient avoir un dépistage de la présence d'une résistance à l'insuline et d'un diabète de type 2 par une glycémie à jeun. En présence d'une anomalie, le dépistage pourra être



complété par une mesure de l'hémoglobine glyquée et/ou une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) sur glycémie et insulïnémie.

*II.2.c.iii. Syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS) et syndrome respiratoire restrictif [26, 27]*

Les patientes obèses sont à risque de syndrome des apnées obstructives du sommeil qui constitue un facteur de risque cardiovasculaire, majore les risques anesthésiques et présente un facteur de risque en cas de grossesse [28]. Le SAOS doit être recherché systématiquement lors du bilan initial par les questionnaires STOP [29] ou d'Epworth [30]. En cas de suspicion de SAOS, une polygraphie sera pratiquée pour mesurer l'index apnée-hypopnée. Cet index permettra de poser le diagnostic de SAOS. Selon l'évaluation clinique et en vue d'une anesthésie générale, des explorations fonctionnelles respiratoires pourront également être recommandées en raison de la diminution du volume résiduel expiratoire et de la fréquence du syndrome restrictif chez les patientes obèses.

*II.2.c.iv. Hyperlipidémie et hypercholestérolémie [31]*

Le bilan initial comprendra également une exploration des anomalies lipidiques avec mesure du cholestérol total, de triglycérides et du HDL-cholestérol et calcul du LDL-cholestérol.

*II.2.c.v. Risque thromboembolique*

Les femmes obèses ont un risque thromboembolique augmenté pendant les traitements d'AMP et aussi pendant la grossesse [32]. Il est donc important de déterminer par une anamnèse familiale et personnelle détaillée les patientes qui sont à risque de thrombophilie héréditaire ou acquise et qui devraient bénéficier d'un bilan de thrombophilie complet.

*II.2.c.vi. Bilan cardiaque*

Toutes les femmes obèses infertiles devraient avoir une recherche de leurs facteurs de risques cardiovasculaires et un ECG de repos avant leur prise en charge en AMP. La prise de traitements anorexigènes (Isoméride, Mediator) et/ou la présence de facteurs de risques cardiovasculaires doivent faire orienter la patiente en consultation de cardiologie. Un ECG d'effort peut être pratiqué chez certaines patientes chez qui on envisage une reprise de l'activité physique.

*II.2.c.vii. Stéato-hépatite non alcoolique (NASH)*

La stéatose hépatique non alcoolique est une atteinte du foie liée à l'accumulation hépatique de lipides. Elle peut être responsable d'anomalies du bilan hépatique, mais aussi de l'apparition d'une fibrose et dans un deuxième temps d'une cirrhose. La stéato-hépatite non alcoolique devrait être recherchée par un dosage des transaminases et des gamma GT. En cas d'anomalies, la patiente sera référée à un hépatologue pour consultation et une échographie hépatique sera pratiquée, associée si nécessaire à une biopsie ou un fibroscan.

*II.2.c.viii. Hypothyroïdie*

Dans le contexte de l'infertilité, les patientes obèses devraient avoir une évaluation de leur fonction thyroïdienne par dosage de la TSH sérique. En cas d'anomalies, le bilan devra être complété par un dosage des T4l, T3l et des anticorps.

*II.2.c.ix. Bilan des carences*

Les femmes obèses ont souvent pratiqué de nombreux régimes restrictifs et parfois déséquilibrés induisant des carences alimentaires qu'il convient de rechercher et de substituer [33-35]. Nous proposons le bilan de carences suivant : NFS, ferritine, folates, 25-hydroxy-vitamine D, vitamines B1, B6, B9, B12, questionnaire sur les apports en calcium.

*II.2.c.x. Recherche d'un syndrome de Cushing*

Le syndrome de Cushing ne sera recherché qu'en cas de signes évocateurs de la maladie et non pas systématiquement. Un cortisol libre urinaire des 24 heures ou un test de freinage minute seront alors pratiqués.

*II.2.c.xi. Évaluation des risques anesthésiques*

En prévision d'une ponction d'ovocytes, de potentielles complications de la ponction pouvant nécessiter une anesthésie générale, et d'une grossesse, les patientes avec une obésité sévère et/ou des comorbidités associées doivent être évaluées par un anesthésiste.

### **II.3. Plan de traitement**

Les résultats du bilan des complications et des comorbidités pourront être discutés en concertation multidisciplinaire. Un plan de traitement individuel sera établi pour chaque patiente en fonction de

son âge, de la cause de son infertilité, de son IMC et de la présence de complications/comorbidités en lien avec son obésité.

En l'absence de comorbidité, l'AMP est envisageable, mais celle-ci sera décidée une fois que l'équation bénéfice-risque aura été établie. En présence de comorbidités et d'un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> ou d'un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>, nous pensons que, sauf exception, l'AMP ne doit pas être entreprise. On recommandera alors une prise en charge systématisée par régime alimentaire et exercice physique. En cas d'échecs, si son âge le permet et que la patiente est une bonne candidate, on pourra lui proposer une intervention de chirurgie bariatrique.

Dans ce dernier cas, une adaptation aux conséquences de la chirurgie avec stabilisation du poids et correction des carences d'une durée de 12 mois environ est nécessaire avant d'envisager une grossesse.

### III. LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES AVANT AMP

#### **III.1. Intérêt de l'éducation thérapeutique et des mesures hygiéno-diététiques dans la prise en charge des femmes obèses en période périconceptionnelle**

##### ***III.1.a. Introduction***

Des essais d'intervention prénatale en Australie ont montré que les femmes obèses avaient peu de connaissances du retentissement de l'obésité sur la grossesse et la santé du nouveau-né [35]. L'amélioration de leurs connaissances par l'éducation thérapeutique permettait aux patientes d'être nettement plus motivées à suivre un régime et à « se mettre en mouvement » comme elles le font pour l'arrêt du tabac et de l'alcool. La santé de l'enfant à venir est un enjeu très important pour elles, particulièrement en cas d'AMP.

##### ***III.1.b. L'éducation thérapeutique***

L'information communiquée aux patientes dans le cadre de l'éducation thérapeutique ne doit pas être trop perturbante et peut se faire dans le cadre d'« ateliers de groupes de femmes » ayant la même problématique. Ces ateliers permettent aux femmes de ne pas se sentir isolées dans leur problématique et de s'épauler. Ces ateliers, réalisés par le médecin, permettent d'évaluer l'état de leurs connaissances et de leur donner des informations médicales de façon simple et déculpabilisante. Dans le cadre de la prise en charge des femmes obèses infertiles, les

informations clés qui sont communiquées dans ces ateliers sont les suivantes :

### *III.1.b.i. Le retentissement de l'obésité sur la grossesse*

Il est important de sensibiliser les patientes au risque majoré de fausses couches qui est multiplié par un facteur de 3 [36], au risque de développer une hypertension voire une prééclampsie pendant la grossesse (RR de 2,99 ; 95 % IC 1,88-4,73). Le risque de diabète de type 2 prégestationnel et de diabète gestationnel est également augmenté (RR 2,1 ; 95 % IC 1,2-3,8) comparativement aux femmes avec un IMC normal. Les femmes obèses ont également plus de risques de développer une maladie veineuse thromboembolique. Lors de la grossesse, des inductions du travail sont plus fréquentes (RR 1,8 ; IC 95 % 1,5-2,1) ainsi que les césariennes (RR 1,6 ; IC 95 % 1,3-2,0) [37].

### *III.1.b.ii. Le retentissement de l'obésité sur la santé du fœtus*

On peut évoquer, en essayant de ne pas alarmer la patiente, le risque de malformations fœtales avec notamment un risque majoré d'anomalies de fermeture du tube neural ainsi que l'augmentation de risques de mort fœtale *in utero* (RR : 2,8 ; IC 95 % 1,9-4,0) quand l'IMC est > 35 kg/m<sup>2</sup>. Il est par contre important d'insister sur le risque de macrosomie fœtale et de dystocies des épaules ou, paradoxalement, de retard de croissance *in utero* surtout en cas de diabète compliquant l'obésité.

Il est important de préciser que les risques décrits ne sont pas une fatalité et qu'en contrôlant leur poids et en augmentant l'activité physique, la femme peut influencer positivement le déroulement de sa grossesse. L'Institut de médecine (IOM) recommande de contrôler la prise de poids durant la grossesse de 7 à 11,5 kg (0,28 kg/semaine aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres) en cas de surpoids, et de 5 à 9 kg (0,22 kg/semaine aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres) en cas d'obésité [38]. Hinkle *et coll.* ont mis en évidence le bénéfice de ces directives : le risque de macrosomie diminuait sans autant induire de souffrance fœtale [39]. D'autres études portant sur les grossesses avant et après chirurgie bariatrique ont montré que, par rapport à leurs frères et sœurs nés avant la chirurgie bariatrique, la prévalence de la macrosomie était significativement plus faible chez les nouveau-nés de femmes opérées (1,8 *versus* 14,8 %) [40].

### *III.1.b.iii. Les mesures hygiéno-diététiques*

Avant AMP et grossesse, des conseils alimentaires généraux sont nécessaires, comme pour toute femme obèse. En effet, la limitation de

la prise de poids durant la grossesse est associée à un poids de naissance moins important ainsi qu'à moins de complications obstétricales.

Il faut casser 2 idées reçues très présentes dans la population générale :

- 1) il ne faut pas manger pour deux pendant la grossesse,
- 2) avoir une activité physique régulière et modérée n'est pas dangereux pour la grossesse, ni pour le fœtus à l'exception de certaines situations bien particulières.

En effet, la sédentarité est associée à une prise de poids excessive et des complications telles que la survenue de varices des membres inférieurs, de lombalgies, de diabète gestationnel, ainsi que d'une hypertension artérielle [41].

Il est important de rassurer les femmes et leur expliquer que l'activité physique pendant la grossesse diminue la prise de poids et que les enfants sont moins gros à la naissance [42].

L'optimisation du poids de naissance chez les femmes qui se livrent à une activité physique régulière est le résultat d'une augmentation de la capacité fonctionnelle du placenta à fournir des éléments nutritifs de façon appropriée, grâce à l'augmentation de la surface placentaire, l'amélioration de la circulation sanguine et à une meilleure perfusion [43].

#### *III.1.b.iv. Conclusion*

Pour ces multiples raisons, il est important de mettre en place, avant la conception, une éducation maternelle nutritionnelle et un changement de leur mode de vie.

En effet, la grossesse est l'une de ces périodes où les femmes sont motivées à adopter des « comportements sains » estimant que leur enfant peut en bénéficier, comme en témoignent la diminution de la consommation d'alcool et la réduction du tabagisme [44].

Les femmes deviennent « des partenaires », actives dans leur prise en charge, qui peuvent avoir un impact sur leur propre santé.

#### *III.1.c. La substitution de carences alimentaires en période préconceptionnelle*

##### *III.1.c.i. La vitamine D*

Les patientes obèses sont particulièrement à risque de carence en vitamine D [45], une carence déjà très prévalente dans la population générale en Europe [46]. Or, la carence en vitamine D est un facteur de risque indépendant de prééclampsie et de diabète gestationnel [45].

Dans un premier temps, une enquête calcique ainsi que des dosages de vitamine D sont souhaitables pour évaluer l'état de l'insuffisance et donner une supplémentation vitamino-calcique adaptée. Des études récentes ont montré qu'il y avait une diminution de risque de prééclampsie lorsque les patientes avaient été supplémentées en vitamine D [47] et en calcium [48]. On conseillera en parallèle une alimentation enrichie en poissons gras (sardines, harengs) et œufs.

### *III.1.c.ii. L'acide folique*

L'obésité est associée à des taux d'acide folique abaissés, ce qui augmente le risque de défauts de fermeture du tube neural [49]. Certaines études montrent que les femmes obèses ont des besoins accrus en folates et certaines données suggèrent la nécessité d'un apport supérieur à 5 mg/jour, au même titre que chez les femmes ayant des antécédents d'anomalies de fermeture du tube neural, les diabétiques ou les fumeuses [50].

### *III.1.c.iii. Conclusion*

En conclusion, en raison de tous les éléments évoqués précédemment, il semble nécessaire et souhaitable de s'occuper en période préconceptionnelle des femmes obèses par l'éducation thérapeutique et par des mesures hygiénodététiques. Les résultats d'une telle prise en charge préconceptionnelle n'ont pas été évalués par des études, et la mise en place d'un essai contrôlé randomisé permettrait de confirmer le bénéfice de l'ensemble de conseils diététiques et de modification du mode de vie adaptés en fonction de l'IMC de la femme.

## **III.2. Chirurgie bariatrique et fertilité**

Les difficultés de prise en charge des patientes obèses et la place grandissante de la chirurgie bariatrique sont actuellement bien connues. Elle constitue un traitement efficace permettant une réduction pondérale importante et stable, une amélioration des comorbidités liées à l'obésité et une diminution de la mortalité [51, 52]. Chez les femmes, cette perte de poids induite par la chirurgie améliore la fertilité en corrigeant les troubles de l'ovulation [53] et permet, au cours de la grossesse, une diminution du risque de diabète gestationnel, de prééclampsie, de prématurité, de retard de croissance ou de macrosomie [54].

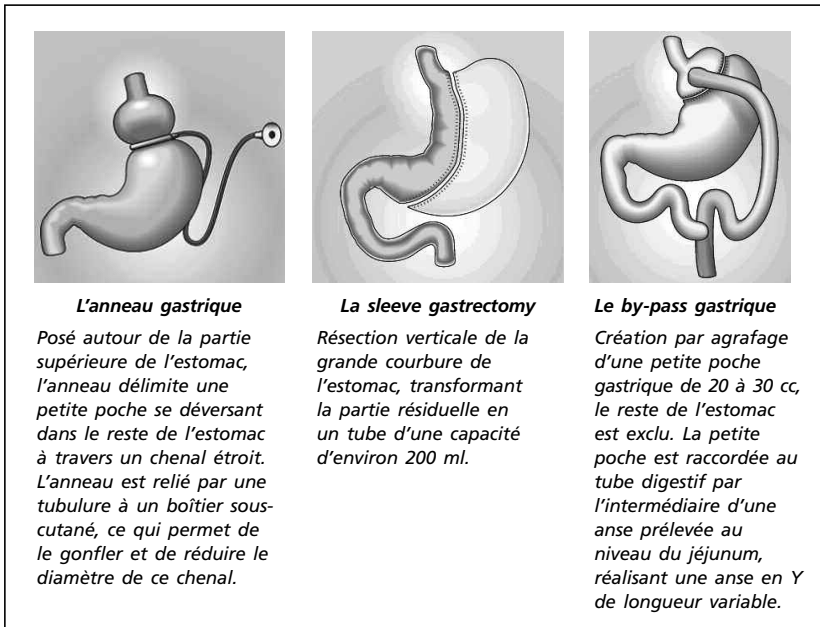
La chirurgie bariatrique peut donc être une étape clé dans la prise en charge d'une patiente obèse infertile ayant un projet parental.

La chirurgie bariatrique, proposée après une prise en charge nutritionnelle de 6 à 12 mois, concerne les patientes qui présentent un IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées du sommeil, les autres troubles respiratoires sévères, les désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, les maladies ostéo-articulaires invalidantes et la stéato-hépatite non alcoolique) [49].

Les principales interventions de chirurgie bariatrique pratiquées en France sont l'anneau gastrique, la *sleeve gastrectomy* et le *by-pass*. Les deux premières reposent sur un mécanisme restrictif ; le *by-pass* associe à une réduction gastrique une malabsorption par court-circuit digestif (Figure 3). En moyenne, l'anneau permet une perte de poids de 25 à 30 kilos, la *sleeve gastrectomy* de 25 à 35 kilos, le *by-pass* de 45 à 50 kilos. Cette perte de poids se produit essentiellement dans la première année qui suit la chirurgie.

La principale complication de la chirurgie bariatrique dont il faut tenir compte avant une grossesse est le risque carenciel.

Figure 3 - Principales techniques de chirurgie bariatrique d'après la HAS [41]



Dans tous les types de chirurgie, il existe une carence d'apports liée à la diminution des quantités et à l'intolérance possible à certains aliments. Les chirurgies comprenant un court-circuit digestif entraînent par ailleurs une malabsorption des vitamines, micronutriments et parfois médicamenteuse, et rendent la supplémentation vitaminique et le suivi nutritionnel indispensables à vie. La supplémentation après *by-pass* comprend une multivitamine, du calcium et de la vitamine D, du fer et des vitamines B12 et B9 [55].

Après une chirurgie malabsorptive, la complication la plus redoutée pendant la grossesse est la carence en folates, responsable d'anomalies de fermeture du tube neural [56]. Une supplémentation spécifique est indispensable dès la période préconceptionnelle. Des carences en vitamine B12 ont été observées chez des nouveau-nés en allaitement exclusif et peuvent être responsables de complications hématologiques et neurologiques [57]. La carence martiale est très fréquente. En cas de vomissements, fréquents après un anneau et majorés pendant la grossesse, la carence en vitamine B1 est courante et peut être responsable de complications neurologiques, avec un risque d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke pour la mère.

Ces complications nutritionnelles sont toutefois rares si le suivi nutritionnel est régulier, et l'observance de la supplémentation vitaminique satisfaisante. L'issue des grossesses après chirurgie bariatrique est dans la plupart des cas favorable [48].

En raison de la perte de poids qui se produit principalement la première année, et du risque de carence, la Haute Autorité de santé recommande d'éviter une grossesse après chirurgie bariatrique jusqu'à ce que le poids se soit stabilisé (période de 12 à 18 mois) [49].

Il convient donc d'être vigilant chez les patientes susceptibles de présenter une grossesse spontanée après la perte de poids : pendant cette période, il est indispensable d'instaurer une contraception adaptée aux particularités de la chirurgie (vomissements fréquents avec l'anneau et possibles avec une *sleeve gastrectomy*, malabsorption médicamenteuse avec le *by-pass*) et de l'obésité. Au-delà, on recommande la programmation de la grossesse, spontanée ou par AMP, après la correction d'éventuelles carences.

Ce délai avant une grossesse, associé à celui de la prise en charge préopératoire, doit être pris en compte dans la décision de proposer une chirurgie bariatrique à une patiente obèse infertile, et mis en balance avec l'âge, et les possibilités d'obtenir une grossesse une fois l'objectif pondéral atteint. La discussion entre le médecin nutritionniste et le gynécologue est donc fondamentale avant un tel projet, les délais



imposés par la chirurgie étant parfois délétères. Toutefois, lorsque l'âge de la patiente est avancé pour une grossesse, on peut après discussion multidisciplinaire poser des indications de chirurgie plus rapides, à la condition formelle d'un suivi nutritionnel pré- et post-chirurgical rigoureux. On retrouve dans la littérature peu de publications sur les grossesses survenues à moins d'un an d'une chirurgie bariatrique [48].

Les meilleures candidates à une chirurgie semblent être les patientes qui présentent une infertilité en lien avec un syndrome des ovaires polykystiques secondaire à l'insulinorésistance qui se résout après chirurgie, permettant alors une grossesse spontanée.

L'autre type de complication chez une patiente qui présente une grossesse après une chirurgie bariatrique est lié au geste chirurgical.

Il est important de distinguer pendant la grossesse les symptômes digestifs habituels de toute grossesse d'une complication du montage. Les douleurs abdominales atypiques ou les vomissements importants doivent conduire, en présence d'un examen gynécologique rassurant, à adresser rapidement la patiente au chirurgien. En cas de *by-pass*, l'occlusion sur hernie interne est une urgence chirurgicale.

La chirurgie bariatrique peut être une bonne solution pour une patiente obèse infertile. La décision de proposer un tel traitement doit résulter d'une prise en charge multidisciplinaire entre le gynécologue et le médecin nutritionniste. Pendant la grossesse, un suivi conjoint entre nutritionniste, chirurgien et gynécologue obstétricien est indispensable.

## CONCLUSION

L'obésité est en augmentation chez les femmes en âge de procréer et dans les prochaines décennies les gynécologues seront confrontés de façon quotidienne à la problématique de la reproduction chez les femmes obèses. Il est important d'adopter une attitude qui ne discrimine pas et ne culpabilise pas ces patientes, mais d'établir une stratégie médicale qui permette une prise en charge globale et adaptée. Cette stratégie comprendra une information aux patientes sur les conséquences de l'obésité, un enseignement de principes hygiéno-diététiques (alimentation, correction des carences alimentaires, activité physique adaptée) qui permettront aux patientes de participer activement à leur prise en charge. Un bilan des complications/

comorbidités liées à l'obésité devra être pratiqué. Sur la base de cette prise en charge globale, une prise en charge adaptée sera proposée à la patiente en fonction de son âge, de son IMC, des causes de son infertilité et des comorbidités. Dans certains cas, la chirurgie bariatrique constituera une étape nécessaire avant traitement d'AMP.

### **Remerciements**

Nous tenons à remercier tous les participants aux réunions du groupe de travail multidisciplinaire Ob-fert pour leur participation à l'élaboration de la prise en charge des femmes obèses en vue d'un traitement d'AMP et d'une grossesse.

### **Bibliographie**

- [1] Obépi. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Institut national de la santé et de la recherche médicale. TNS Healthcare Sofres 2009.
- [2] Yogeve Y, Catalano PM. Pregnancy and obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:285-300, viii.
- [3] Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.
- [4] Kinnunen TI, Luoto R, Gissler M, Hemminki E. Pregnancy weight gain from 1960s to 2000 in Finland. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1572-7.
- [5] Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22:1634-7.
- [6] Nohr EA, Vaeth M, Rasmussen S, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Waiting time to pregnancy according to maternal birthweight and prepregnancy BMI. *Hum Reprod* 2009;24:226-32.
- [7] Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* 2010;25:253-64.
- [8] Steinkampf MP, Hammond KR, Nichols JE, Slayden SH. Effect of obesity on recombinant follicle-stimulating hormone absorption: subcutaneous versus intramuscular administration. *Fertil Steril* 2003;80:99-102.
- [9] Knobil E, Plant TM. The hypothalamic regulation of LH and FSH secretion in the rhesus monkey. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1978;56:359-72.

- [10] Marshall JC, Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? *Fertil Steril* 2012;97:18-22.
- [11] Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011;17:17-33.
- [12] Fanchin R, de Ziegler D, Taieb J, Olivennes F, Castracane VD, Frydman R. Human chorionic gonadotropin administration does not increase plasma androgen levels in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2000;73:275-9.
- [13] Orvieto R, Yulzari-Roll V, La Marca A, Ashkenazi J, Fisch B. Serum androgen levels in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:218-22.
- [14] Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:238-43.
- [15] Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update* 2011;17:242-53.
- [16] De Ziegler D, Streuli I, Gayet V, Frydman N, Bajouh O, Chapron C. Retrieving oocytes from small non-stimulated follicles in polycystic ovary syndrome (PCOS): in vitro maturation (IVM) is not indicated in the new GnRH antagonist era. *Fertil Steril* 2012;98:290-3.
- [17] Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:13-21.
- [18] Mellembakken JR, Berga SL, Kilen M, Tanbo TG, Abyholm T, Fedorcsak P. Sustained fertility from 22 to 41 years of age in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2011;26:2499-504.
- [19] Koivunen R, Pouta A, Franks S, Martikainen H, Sovio U, Hartikainen AL *et al*. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod* 2008;23:2134-9.
- [20] Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2012;98:102-8.
- [21] Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod* 2011;26:245-52.
- [22] Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril* 2007;88:446-51.
- [23] Veleva Z, Tiitinen A, Vilka S, Hyden-Granskog C, Tomas C, Martikainen H *et al*. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Hum Reprod* 2008;23:878-84.
- [24] Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
- [25] HAS (Haute Autorité de santé). Surpoids et obésité de l'adulte: prise en charge médicale de premier recours. Recommandations pour la pratique clinique. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 2011.
- [26] Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, Sakurai Y, Kosaka K. Health risks among Japanese men with moderate body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:358-62.
- [27] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN 2010.
- [28] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
- [29] Chung F, Elsaid H. Screening for obstructive sleep apnea before surgery: why is it important? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:405-11.
- [30] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- [31] Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F. The relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 Dec 30 (sous presse).
- [32] Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005;106:1357-64.

- [33] Damms-Machado A, Weser G, Bischoff SC. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. *Nutr J* 2012;11:34.
- [34] Damms-Machado A, Friedrich A, Kramer KM, Stingel K, Meile T, Kuper MA *et al.* Pre- and postoperative nutritional deficiencies in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2012;22:881-9.
- [35] De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Cabezas G. Micronutrient status in morbidly obese women before bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2011 Sep 29 (sous presse).
- [36] Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644-6.
- [37] Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:56.
- [38] Institute of medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. The National Press: Washington, DC, USA 2009.
- [39] Hinkle SN, Sharma AJ, Dietz PM. Gestational weight gain in obese mothers and associations with fetal growth. *Am J Clin Nutr* 2010;92:644-51.
- [40] Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S *et al.* Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics* 2006;118:e1644-9.
- [41] Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol* 2003;28:330-41.
- [42] Barakat R, Lucia A, Ruiz JR. Resistance exercise training during pregnancy and newborn's birth size: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:1048-57.
- [43] Clapp JF 3<sup>rd</sup>. The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and fetoplacental growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110(1):S80-5.
- [44] Phelan S. Pregnancy: a "teachable moment" for weight control and obesity prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:135 e1-8.
- [45] Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3517-22.
- [46] Brock K, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R *et al.* Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:462-6.
- [47] Hypponen E, Hartikainen AL, Sovio U, Jarvelin MR, Pouta A. Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia? *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1136-9.
- [48] Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health* 2011;11(3):S18.
- [49] Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1029-36.
- [50] Kennedy D, Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. *Can Fam Physician* 2012;58:394-7.
- [51] Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD *et al.* Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
- [52] Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H *et al.* Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
- [53] Gosman GG, King WC, Schroppe B, Steffen KJ, Strain GW, Courcoulas AP *et al.* Reproductive health of women electing bariatric surgery. *Fertil Steril* 2010;94:1426-31.
- [54] Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttrop M *et al.* Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2286-96.
- [55] Poitou Bernert C, Ciangura C, Coupaye M, Czernichow S, Bouillot JL, Basdevant A. Nutritional deficiency after gastric bypass: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Metab* 2007;33:13-24.
- [56] Haddow JE, Hill LE, Kloza EM, Thanhauser D. Neural tube defects after gastric bypass. *Lancet* 1986;1:1330.
- [57] Celiker MY, Chawla A. Congenital B12 deficiency following maternal gastric bypass. *J Perinatol* 2009;29:640-2.