



**HAL**  
open science

# Issues obstétricales et néonatales après fécondation in vitro chez les patientes obèses

Camille Vatelot

► **To cite this version:**

Camille Vatelot. Issues obstétricales et néonatales après fécondation in vitro chez les patientes obèses. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03204163

**HAL Id: dumas-03204163**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03204163v1>**

Submitted on 21 Apr 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE**

-----

**UFR SANTÉ**

Année 2019/2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION**

**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 23 octobre 2020

Par

Mme Camille VATELOT

Née le 20 mai 1990 à RENNES (*Ille-et-Vilaine*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Issues obstétricales et néonatales après fécondation in vitro chez  
les patientes obèses**

**Président : Monsieur le Professeur DREYFUS Michel**

Membres : Madame la Professeure PIQUET Marie-Astrid.

Madame le Maître de conférences des universités BENHAIM Annie

**Directrice de thèse : Madame le Docteur LUBRANO Sophie**

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

<b>M. DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUS Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophthalmologie
<b>Mme RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile

<b>M. REPESSE Yohann</b>	Hématologie
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>M. DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M. LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M. SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

### **PRCE**

<b>Mme LELEU Solveig</b>	Anglais
--------------------------	---------

### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>M. HURAUULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
<b>M. VIADER Fausto</b>	Neurologie

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

**M. TOUTIRAIS Olivier**

Immunologie

**M. VEYSSIERE Alexis**

Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

**Mme ABBATE-LERAY Pascale**

Médecine générale

**M. COUETTE Pierre-André**

Médecine générale

**Mme NOEL DE JAEGER Sophie**

Médecine générale

**M. PITHON Anni**

Médecine générale

**M. SAINMONT Nicolas**

Médecine générale

**Mme SCHONBRODT Laure**

Médecine générale

**MAITRES DE CONFERENCES EMERITES**

**Mme DEBRUYNE Danièle**

Pharmacologie fondamentale

**Mme DERLON-BOREL Annie**

Hématologie

**Mme LEPORRIER Nathalie**

Génétique

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel DREYFUS,

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et de m'avoir accueillie au sein de votre service. Soyez assuré de tout mon respect.

A Madame le Professeure Marie-Astrid PIQUET,

Pour avoir accepté de juger mon travail, veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A Madame le Docteur et Maître de conférences universitaires Annie BENHAIM,

Merci pour le soutien apporté tout au long de mon parcours d'AMP et au souci de bien me former, soyez assurée de toute ma reconnaissance et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Christine DENOUAL-ZIAD,

Pour m'avoir convaincu de m'inscrire au DESC de médecine de la reproduction et de soutenir chaque interne aussi bien au sein du service d'AMP qu'en obstétrique et en chirurgie. Merci pour les mots toujours bienveillants et réconfortants pour ce qui concerne le travail et le reste.

A Madame le Docteur Sophie LUBRANO,

Merci d'avoir dirigé ce travail avec ton énergie toujours motivante et d'avoir travaillé d'arrache-pied même tard chez toi. Merci pour ton encadrement sur les gardes et dans le service d'AMP.

A Monsieur le Docteur Pascal THIBON,

Merci pour votre réactivité pour les statistiques et pour le soutien sur mes lacunes méthodologiques.

Aux praticiens hospitaliers, chefs de cliniques et assistants du CHU de Caen, merci de m'avoir accueillie, merci de m'avoir transmis la passion de notre métier et tout votre savoir.

A tou.te.s les praticien.ne.s de l'équipe de la maternité d'Avranches,

Merci de m'avoir tout appris lors de mon 1<sup>er</sup> semestre, je n'aurais pas pu prendre plus de plaisir à apprendre ce métier qu'avec vous, et ce malgré mon premier jour frappé par la réalité de l'obstétrique.

A toutes les équipes soignantes et non soignantes, de sage-femmes, d'infirmier.e.s, d'anesthésistes, de secrétaires, d'aides-soignant.e.s, de brancardier.e.s, d'auxiliaires, aux collègues internes, pour vos conseils, votre aide permanente, votre bonne humeur à toute heure du jour et de la nuit pendant toutes ces années.



A mes parents, pour leur soutien tout au long de ces années. Pour leurs conseils que je n'ai pas toujours suivis.

A mon frère, Jean-Philippe, et ma sœur, Caroline, qui sont ceux toujours présents pour le pire et le meilleur. Mes soutiens indéfectibles pour me dire merde comme pour m'encourager, pour me balancer à Maman comme pour me reconforter, pour manger de la glace ou pour trinquer, pour rire ou pleurer.

A Fred, mon beauf, toujours sur le pont pour tout le monde sauf pour lui parfois.

A mes neveux et nièces, Yaëlle, Nathan, Zazie et Paul, merci pour vos rires et vos blagues, pour votre amour et votre bienveillance ... ou pas.

A Quentin,

Quel parcours du combattant les études de médecine. Merci d'avoir été là pour les traverser ensemble depuis notre 2<sup>e</sup> année et pour m'avoir soutenu dans mon choix de l'internat loin de la Bretagne mais pour la plus belle spécialité du monde ! Merci pour ton amour et pour ce qui reste à venir.

A mes copines du lycée, pour être là aujourd'hui pour refaire le monde, malgré les années et la distance :

A Chloé, merci d'être toujours là et maintenant doublée de ta merveilleuse famille avec L'Ours, Liam et Côme. Merci de m'avoir fait confiance en tant que marraine de Loulou (on ne peut pas en dire autant pour la liste de course...).

A Luche, merci pour le merveilleux séjour grolaysien, l'interCHU parisien n'aurait pas eu la même saveur. Et à Jason ainsi qu'à vos chats poilus.

A Olympe, pour m'avoir doté du meilleur surnom, Ralure. Et m'avoir fait au même titre que Chloé mes plus grandes frayeurs obstétricales de l'autre côté de la barrière.

A Elise, pour les voyages salutaires, les discussions sans fin et les maamouls que tu partages toujours sur une base « équitable ».

A Mailis, pour le récit de tes aventures, toujours pittoresques, et nos questionnements de vie.

A Flavie, pour la pizza aux raviolis, les livres pour que je devienne une femme du monde et les virées grenobloises qui me manquent.

A Cali, pour ton sourire pas toujours si angélique et tes meilleures playlists que l'on peut hurler à tue-tête.

A mes anciens co-externes, maintenant Docteurs ou presque, Gwendoline et Jérôme, qu'aurait été les études de médecine sans vous ? Merci pour votre bonne humeur et vos qualités humaines incommensurables. Je suis fière de savoir que des praticiens comme vous existent.

A Solenn, Justine, les combourgeoises, quel plaisir de vous avoir dans la vie, vous êtes des rayons de soleil ! A Tristan, auquel je ne peux pas retirer son origine combourgeoise non plus. Merci pour ton

dynamisme et ta jovialité depuis toutes ces années maintenant.

A Yvan et Elie, les expatriés bretons, quel plaisir que vous comptez parmi mes amis et d'avoir pu partager avec vous ces fameux diners aux 3 Rois avec passage au PMU de Villers.

A Romain et Jonjon, que vous dire que : merci les amis d'être là encore et toujours ! Après la fin de mon séjour normand qui sait, nous aurons enfin du temps pour des brassages, de la couture ou pour des murs en terre ou tout simplement pour une virée en radeau tranquille, vive les hippies, vive la Mayenne !

A mes co-internes chéris, Camille, Mathilde, Capucine, Alix et Jérémie, ces 5 années auraient été bien tristes sans vous. J'ai l'impression d'avoir traversé tous les méandres de l'internat avec vous dans ce bon CHU mondial de Caen, du 1<sup>er</sup> semestre avec Capu et Alixou à ces choix cornéliens de notre avenir. Merci à vous d'avoir été là pour gérer les angoisses, les joies, les choix de stages, les pleurs, les cours de Rouen, les tableaux Pinterest, la couture, les poulets carbonisés, les déjeuners à la kitchi, les « qui a pris des nouvelles de ... », les présentations orales, les congrès, les soirées arrosées au Che ou au Farniente et leurs lendemain.... Je vous souhaite à tous de faire ce qui vous paraît juste et de profiter de la vie autant sur le plan professionnel que personnel.

Enfin merci à tous ceux que je n'ai pas nommé ici mais qui comptent aussi.

## Abréviations

AMP : assistance médicale à la procréation

IMC : indice de masse corporelle en kg/m<sup>2</sup>

FIV : fécondation in vitro

ICSI : injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

TEC : transfert d'embryon congelé

TEF : transfert d'embryon frais

OR : odd ratio

IC : intervalle de confiance

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

RCIU : retard de croissance in utéro

EPF : estimation du poids fœtal

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

SA : semaine d'aménorrhée

HTA : Hypertension artérielle

Tableaux

*Tableau 1 . Patient characteristics for the unmatched and for the matched cohort*

*Tableau 2. Obstetrical and neonatal outcomes of the unmatched and the matched cohort*

## Table des matières

1	INTRODUCTION	1
2	ARTICLE	8
2.1	Introduction	8
2.2	Matériels et méthodes	10
2.3	Résultats	12
2.4	Discussion	16
2.5	Conclusion	19
3	PRISE EN CHARGE DANS NOTRE CENTRE	20
3.1	Quelle information pour les patientes ayant recours à la FIV ?	20
3.2	Mesures avant traitement de FIV	21
4	BIBLIOGRAPHIE	23

# 1 INTRODUCTION

Le taux d'obésité dans la population générale en 2015 était de 17,2 % en France, dont 73% d'obésité classe I soit un IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>. Chez les femmes en âge de procréer, entre 18 et 39 ans, la prévalence de l'obésité était de 11,3%. [1]

Un paramètre d'évolution de l'obésité est intéressant dans l'étude Obépi : l'âge à laquelle une génération atteint le taux de 10% d'obésité. Les générations les plus récentes atteignent plus tôt cette valeur seuil. En effet la génération née entre 1980 et 1986 l'atteignait vers 28 ans, celle née entre 1973 et 1979 l'atteignait vers 32 ans et enfin la génération née 20 ans auparavant y arrivait à 41 ans. De ce fait, les patientes en âge de procréer sont plus en surpoids ou obésité alors que parallèlement l'âge de la première grossesse recule. [2]

L'obésité est une maladie globale et souvent chronique, les causes sont multiples : prédispositions génétiques, psychologiques, environnementales, éducationnelles et culturelles. Elle s'est développée dans un monde en mutation économique avec de forts changements de l'activité physique, des habitudes alimentaires et de la perception des corps par les soignants et les soignés. Pierre Bourdieu, sociologue, a écrit : « Il est à peine besoin de rappeler en effet que le corps dans ce qu'il a de plus naturel en apparence, c'est-à-dire dans les dimensions de sa conformation visible (volume, taille, poids, etc.), est un produit social (...) ». Le corps médical et soignant n'échappe pas à la construction sociale de la perception des corps.

La formation médicale pour l'accueil et la prise en charge des patient.e.s obèses est très hétérogène. A tel point qu'il existe une approche différente sur la recherche de l'étiologie de l'obésité selon les soignants. Dans l'étude d'Ogden, les soignants spécialistes (endocrinologues, nutritionnistes ... ) attribuent plus souvent la cause de l'obésité à des facteurs dépendants du patient et en particulier l'alimentation et l'activité physique, alors que les soignants généralistes ou psychologues intègrent plus souvent la dimension d'environnement extérieur ou les causes indépendantes de la volonté du patient [3]. Dans notre société normative, les personnes en surpoids ou en obésité sont perçues régulièrement comme « responsables » de leur IMC voire pire, avec un cortège de qualificatifs péjoratifs comme « feignants », « laids » et sont stigmatisées directement ou indirectement par l'absence de considération, de structure ou d'environnement adapté. Pourtant, est-il fréquent que quelqu'un souhaite avoir un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> ?

Du fait de ce défaut de formation, les solutions proposées aux patient.e.s sont souvent peu adaptées avec 50 à 98 % des médecins qui prescrivent des régimes amaigrissants non recommandés. En effet, ils favorisent la restriction cognitive avec des risques de boulimie et/ou anorexie responsables de variations pondérales avec reprise du poids perdu voire un dépassement du poids initial. Par ailleurs en cas d'échec, c'est un facteur de culpabilisation. Plusieurs études ont montré que la complexité de la prise en charge peut conduire certains praticiens à moins s'occuper de leurs patient.e.s en surpoids ou obèses [4].

La prise en charge médicale est empreinte des croyances morales, des représentations sociales et des attentes du soignant vis-à-vis du soigné. Ce qui mène parfois à des représentations péjoratives des patient.e.s obèses qui renforcent l'insatisfaction professionnelle du praticien tout autant qu'elles pérennisent des situations vécues comme stigmatisantes par les patient.e.s.

La physiopathologie de l'obésité est complexe et très étudiée à ce jour. Le tissu adipeux est un organe endocrine avec plusieurs fonctions. Il intervient dans le métabolisme énergétique et sa balance, mais a également une activité paracrine et un rôle dans la réponse immunitaire.

La différenciation adipocytaire du pré-adipocyte à l'adipocyte mature a lieu normalement dans l'enfance et notamment chez le nouveau-né. Dans le cas de l'obésité, de nouveaux adipocytes se constituent.

Le tissu adipeux a une réelle fonction endocrine avec la sécrétion de plus de 50 molécules biologiquement actives. Ces molécules sont regroupées sous le terme d'adipokine ou adipocytokine dont la plus importante est la leptine, et signent définitivement la fonction endocrine du tissu adipeux [5]. Elle est presque synthétisée exclusivement par le tissu adipeux blanc, majoritairement sous-cutané. La concentration de leptine est bien corrélée au degré d'obésité et à la répartition des graisses. Cette hormone joue un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire en induisant la sensation de satiété au système nerveux central. Elle exerce également, au niveau central, un rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle agit sur les neurones à GnRH par le biais des neurones KNDy, perturbant la sécrétion pulsatile de GnRH et la synthèse des gonadotrophines [6]. La leptine pourrait aussi jouer un rôle pro-inflammatoire [7] : en effet son récepteur appartient à la famille des récepteurs des cytokines. En cas d'hyperleptinémie, la réponse inflammatoire est augmentée [8].

L'obésité est en effet associée à une inflammation chronique. Les adipokines vont activer les voies pro-inflammatoires, responsables de l'augmentation de la CRP, du TNF $\alpha$  et l'IL-6 [9].

L'IL-6 est une cytokine ubiquitaire, elle est produite par de nombreux tissus mais de façon importante dans le tissu adipeux viscéral. IL-6 agit directement sur le foie en stimulant la production de CRP et des lipides tels que les triglycérides et le VLDL, augmentant par ces deux phénomènes le risque cardio-vasculaire [7].

Cette inflammation est également médiée par la présence de macrophages au sein même du tissu adipeux [10]. Les adipocytes hypertrophiés attirent les macrophages par le biais de sécrétions de chémokines pro-inflammatoires et de leur hypoxie relative. Les macrophages eux sécrètent le TNF $\alpha$ , qui participe également à l'inflammation chronique [11].

L'obésité est pourvoyeuse d'insulinorésistance. Les cytokines interagissent avec les voies de signalisation de l'insuline sans que les mécanismes ne soient encore totalement élucidés. Le TNF $\alpha$  et l'IL-6 diminuent la synthèse d'adiponectine qui physiologiquement protège de l'insulinorésistance. La signalisation insulinique est complexe : deux enzymes ont particulièrement été étudiées l'IKK (IkappaB kinase) et JNK (c-Jun NH2-terminal kinase). Ces voies sont activées par les adipokines mais aussi par la présence d'acides gras ou du stress oxydatif. Leur activation dans le tissu adipeux et le foie favorise l'insulinorésistance. L'hyperleptinémie diminue également l'action de l'insuline. [7].

La physiopathologie de l'obésité responsable des complications gynéco-obstétricales et néonatales est encore incertaine malgré de nombreuses études. Il est difficile d'étudier en dehors des procédures FIV, l'environnement ovocytaire, la qualité endométriale et le développement embryonnaire et fœtal. Les études montrent des résultats encore contradictoires.

Les patientes obèses présentent une dérégulation de la stéroïdogénèse avec des conséquences au niveau ovarien. La synthèse de stéroïdes sexuels est augmentée chez les patientes obèses avec ou sans SOPK. Le tissu adipeux synthétise et stocke des estrogènes à partir de l'aromatase des androgènes. Par ailleurs l'hyperinsulinisme diminue la synthèse hépatique de SHBG qui est une protéine de transport des stéroïdes. Ces mécanismes conduisent à une hyperandrogénie fonctionnelle par circulation d'hormones actives qui altèrent le fonctionnement de l'ovaire mais également le fonctionnement de l'axe gonadotrope avec une synthèse de LH plus importante et un rapport FSH/LH déséquilibré. Cela conduit à un défaut de sélection du follicule dominant et à des dysovulations par absence de pic de LH [12]. Par ailleurs, la leptine interfère avec le processus



d'ovulation en inhibant la stéroïdogénèse de la thèque et de la granulosa. Elle a aussi un rôle via l'axe hypothalamo-hypophysaire en activant les neurones KNDy et en modifiant ainsi la sécrétion des gonadotrophines. L'insulinorésistance avec une augmentation de l'insuline participe à ce déséquilibre de l'axe gonadotrope car au sein de l'ovaire, l'insuline stimule la stéroïdogénèse et augmente l'expression du récepteur à la LH [13]. Les analyses du liquide folliculaire sont nombreuses, Junghiem montre une augmentation des acides gras lipidiques chez les patientes obèses et SOPK, sans tirer un lien de causalité sur leur qualité [14]. Tous ces mécanismes provoquent des dysovulations et altèrent la qualité ovocytaire.

L'endomètre est également touché par ces mécanismes. La leptine module la réceptivité endométriale en stimulant les voies de prolifération et d'apoptose. L'endomètre, en raison de l'inflammation chronique médiée par les adipokines, libère des radicaux libres qui lèsent son fonctionnement [12]. Par ailleurs, les stéroïdes sexuels ont un impact direct sur l'endomètre, il existe un asynchronisme d'implantation chez les patientes obèses par décidualisation prolongée en phase folliculaire. La phase lutéale, si l'ovulation a lieu, est perturbée. Ces mécanismes expliquent probablement les défauts d'implantation et les fausses couches spontanées.

La qualité embryonnaire, étudiée au cours des procédures FIV, est modifiée par ces processus physiopathologiques. En effet, dès le stade blastocyte, des récepteurs à la leptine sont synthétisés par les cellules embryonnaires. Catteau montre qu'une concentration importante de leptine inhibe le développement embryonnaire [15]. Par ailleurs, l'altération du développement ovocytaire peut provoquer des anomalies de la méiose et des défauts d'alignement des chromosomes conduisant à des aneuploïdes embryonnaires et parfois des arrêts de grossesse prématurés [12].

La part de couple infertile est de 15 à 25 % après un an de tentative dans la population générale. Pour les patientes avec un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, le risque d'avoir une infertilité après un an est augmenté de 78% [16]. Le risque d'anovulation est trois fois supérieur à la population générale.

Dans une grande étude prospective avec 3029 couples étudiés, Van Der Steeg montre que les chances de grossesse spontanée sont 26% plus faibles pour les couples dont la femme a un IMC à 35 kg/m<sup>2</sup> et 43% plus faibles pour des femmes avec un IMC à 40 kg/m<sup>2</sup> par rapport à un IMC inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Le délai de conception est également augmenté pour les patientes ayant un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> avec un OR de 11.54 [IC 95% 3.68, 36.15] même en cas de cycles réguliers [17].

Le recours à la médecine de la reproduction est possible, mais la méta-analyse de Sermonade de 2019 qui a analysé 21 articles sur les 486 articles identifiés sur une période de 10 ans, montre qu'il existe une relation négative entre obésité et obtention d'une grossesse avec un RR de 0.85 [IC 95% 0.82–0.87]. Une autre méta-analyse de 2018 de Supramaniam, retrouve un OR similaire de 0.81 [IC 95% 0.79–0.82] pour les naissances vivantes après procédure FIV pour les patientes ayant un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Mais Sermonade, en analyse en sous-groupe excluant les patientes SOPK, nuance ces résultats et montre que le taux de naissances vivantes après FIV est le même quel que soit la catégorie d'IMC [18].

Dans le cas des patientes obèses, la prise en charge en AMP est adaptée au terrain. Elles nécessitent souvent des doses supérieures de gonadotrophines augmentant le risque d'hyperstimulation ovarienne. La ponction ovocytaire est parfois techniquement plus difficile en raison d'ovaires hauts situés et d'une moins bonne échogénicité. En termes de complication de l'AMP, Koning dans sa méta-analyse en 2012 montre une association significative entre obésité et syndrome d'hyperstimulation ovarienne, grossesse extra-utérine et grossesse multiple. Les autres complications, hémorragie, maladie thrombo-embolique, anesthésique ou les infections, n'ont pas été étudiées [19].

L'obésité et ses comorbidités sont responsables de complications gynéco-obstétricales et néonatales, d'autant plus pour des patientes ayant un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Les études sont nombreuses et de grande puissance. La méta-analyse de Lutsiv en 2015, avec 59 articles analysés, montre que pour les patientes obèses le risque relatif d'hypertension gravidique et de pré-éclampsie est de 1.55 [IC 95% 1.39–1.74], le risque relatif de diabète gestationnel est de 1.68 [IC 95% 1.52–1.86], le risque relatif de césarienne est de 1.36 [IC 95% 1.31–1.41][20].

Dans l'étude anglaise de Sebire en 2001, qui inclue 287 213 naissances, les risques de complications maternelles en cas d'IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> sont augmentés avec un OR de 3.6 [IC 95% 3.25 – 3.98] pour le diabète gestationnel, un OR de 2.14 [IC 95% 1.87 – 2.47] pour la prééclampsie, un OR de 2.36 [IC 95% 2.23 – 2.50] pour la macrosomie fœtale, un OR de 1,70 [IC 95% 1.64 – 1.76] pour le déclenchement du travail, un OR de 1.83 [IC 95% 1,74 - 1,93] pour l'accouchement par césarienne en urgence, un OR de 1,39 [IC 95% 1.32 – 1.46] pour l'hémorragie du post-partum, un OR de 1.30 [IC 95% 1.07 – 1.56] pour les infections des voies génitales et un OR de 2.24 [IC 95% 1.91 – 2.64] pour les infections de cicatrice [21].

L'obésité est un facteur indépendant important de comorbidités. Huet, en 2018, montre que les

patientes obèses sans diabète gestationnel ont un risque plus important de macrosomie indépendamment du diabète [22].

Sur le plan néonatal, la méta-analyse de Liu en 2016 avec 60 articles analysés montre pour les patientes obèses, un OR de 2.92 [IC 95% 2.67-3.20] pour la macrosomie, un OR de 1.24 [IC 95% 1.09-1.41] pour un petit poids de naissance, un OR de 1.81 [IC 95% 1.69-1.93] pour les morts fœtales in utero et un OR de 1.91 [IC 95% 1.60-2.29] pour l'admission en néonatalogie [23]. La méta-analyse d'Aune montre que le risque relatif de décès périnatal est 1.16 fois plus élevé pour 5 points d'IMC avec une relation entre l'IMC et le risque non linéaire mais avec un profil plutôt exponentiel pour des IMC dépassant 35 kg/m<sup>2</sup>. Le risque relatif de décès est alors quatre fois plus élevé pour un IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup>. Par ailleurs, le risque absolu de décès périnatal pour un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> est de 86 pour 10000 naissances [24].

Parallèlement, le recours à la médecine de la reproduction pour une population à catégorie d'IMC entre 20 et 24,9 kg/m<sup>2</sup> n'est pas totalement sans conséquence. La morbidité maternelle dans le contexte de l'AMP est grandement imputable au terrain. L'âge plus élevé et de la primiparité leurs confèrent des risques obstétricaux plus importants, particulièrement sur le plan vasculaire. Le SOPK, par exemple, est un facteur de risque d'hypertension et de diabète gestationnel indépendamment du recours à une stimulation ovarienne et de l'IMC de la patiente. La méta-analyse récente de Pessione en 2020, avec une étude de cohorte française rassemblant 2 922 712 naissances dont 49224 issues de FIV, montre une augmentation du risque de tous les évènements de morbidité maternelle en FIV sauf celui de thrombose artérielle. Cette étude montre pour les grossesses singletons un OR important pour le placenta prævia en FIV de 3.9 [IC 95% 3.7-4.2] et pour l'hématome rétro-placentaire de 1.8 [IC 95% 1.6- 2.0]. Le risque de morbidité maternelle pour l'HTA gravidique et le diabète gestationnel est également plus élevé en cas de grossesses issues de la FIV mais avec des OR faibles, respectivement 1.11 [IC 95% 1.06-1.17] et 1,08 [IC 95% 1.6-2.0]. Le risque de thromboses veineuses est significativement plus élevé en cas de grossesses multiples issues de FIV mais pas pour les grossesses singletons [25].

Il existe un risque faiblement augmenté de malformation en cas de recours aux techniques d'AMP avec un OR de 1,22 [IC 95% 1,15 – 1,31] dans l'étude de Pessione, mais cela est contradictoire avec la méta-analyse de Rimm qui montre un OR de 1,14 non significatif pour les malformations majeures [26].

Les recherches les plus récentes portent sur les modifications épigénétiques chez les enfants issus de grossesses obtenues par PMA, sans que l'on puisse déterminer si ces modifications sont secondaires aux techniques d'AMP ou au terrain d'infertilité du couple. Les facteurs confondants sont nombreux : le terrain, les stimulations ovariennes, les techniques FIV, ICSI, les milieux de culture, le don ...

En France, les recommandations ne préconisent pas d'IMC limite pour la prise en charge des patientes en stimulation ovarienne. Chaque centre donne ou non son accord après étude du dossier.

Le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) a rédigé une guideline qui précise que les patientes qui ont un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> doivent être informées que leur fertilité est diminuée et que le délai à concevoir est plus long. La perte de poids augmente les chances de concevoir et les patientes doivent être informées que l'accompagnement au sein de groupe avec prise en charge diététique et sportive donne de meilleurs résultats pour la perte de poids [27].

Seul The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) en 2014 et revu en 2017 précise qu'il est inapproprié, en dehors de circonstances exceptionnelles, de proposer une stimulation ovarienne à une patiente ayant un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> [28].

Les équipes médicales de médecine de la reproduction portent donc une attention particulière aux patientes obèses avec le souci de proposer la meilleure prise en charge pour l'obtention d'une grossesse avec le moins de risques pour le couple et leur futur enfant.

Nous présentons cette thèse sous forme d'un article en vue d'une soumission.

## 2 ARTICLE

### 2.1 Introduction

Le taux d'obésité dans la population générale en 2015 était de 17,2 % en France, dont 73% d'obésité classe I, soit un IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>. Chez les femmes en âge de procréer, entre 18 et 39 ans, la prévalence de l'obésité était de 11,3%. [1]

Un paramètre d'évolution de l'obésité est intéressant dans l'étude Obépi : l'âge à laquelle une génération atteint le taux de 10% d'obésité. Les générations les plus récentes atteignent plus tôt cette valeur seuil. En effet la génération née entre 1980 et 1986 l'atteignait vers 28 ans, celle née entre 1973 et 1979 l'atteignait vers 32 ans et enfin la génération née 20 ans auparavant y arrivait à 41 ans. De ce fait, les patientes en âge de procréer sont plus en surpoids ou obésité et, parallèlement, l'âge de la première grossesse recule. [2]

Par ailleurs, l'infertilité des couples en France progresse, du fait principalement du recul de l'âge de la première grossesse, qui est actuellement à 28,5 ans pour les femmes, contre 24 ans il y a 30 ans, d'après l'Insee.

La part de couples infertiles est de 15 à 25 % après un an de tentative dans la population générale. Pour les patientes avec un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, les risques d'avoir une infertilité après un an est augmenté de 78% [16]. Le recours à la médecine de la reproduction est possible, mais la méta-analyse de Sermonade de 2019 qui a analysé 21 articles sur les 486 articles identifiés sur une période de 10 ans, montre qu'il existe une relation négative entre obésité et obtention d'une grossesse avec un RR à 0.85 [IC 95% 0.82–0.87]. L'analyse en sous-groupe excluant les patientes SOPK nuance ces résultats et montre que le taux de naissances vivantes après FIV est le même, quel que soit la catégorie d'IMC [18].

L'obésité et ses comorbidités sont responsables de complications gynéco-obstétricales et néonatales, d'autant plus pour des patientes ayant un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Les études sont nombreuses et de grande puissance. La méta-analyse de Lutsiv en 2015 avec 59 articles analysés montre que pour les patientes obèses le risque relatif d'hypertension gravidique et de pré-éclampsie est de 1.55 [IC

95% 1.39–1.74], le risque relatif de diabète gestationnel est de 1.68 [IC 95% 1.52–1.86], le risque relatif de césarienne est de 1.36 [IC 95% 1.31–1.41][20].

Dans l'étude anglaise de Sebire en 2001 qui inclut 287 213 naissances, les risques de complications maternelles en cas d'IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> sont augmentés avec un OR de 2.36 [IC 95% 2.23 – 2.50] pour la macrosomie fœtale, un OR de 1,70 [IC 95% 1.64 – 1.76] pour le déclenchement du travail, un OR de 1,39 [IC 95% 1.32 – 1.46] pour l'hémorragie du post-partum, un OR de 1.30 [IC 95% 1.07 – 1.56] pour les infections des voies génitales et un OR de 2.24 [IC 95% 1.91 – 2.64] pour les infections de cicatrice [21]. Les accouchements prématurés sont également augmentés en cas d'obésité avec un OR à 1.58 [IC 95% 1.39-1.79][29].

L'obésité est un facteur indépendant important de comorbidités obstétricales. Huet en 2018 montre que les patientes obèses sans diabète gestationnel ont un risque plus important de macrosomie indépendamment du diabète [22].

Sur le plan néonatal, la méta-analyse de Liu en 2016 avec 60 articles analysés, montre pour les patientes obèses, un risque augmenté de petit poids de naissance avec un OR de 1.24 [IC 95% 1.09-1.41], de morts fœtales in utero avec un OR de 1.81 [IC 95% 1.69-1.93] et d'admission en néonatalogie avec un OR de 1.91 [IC 95% 1.60-2.29] [23]. La méta-analyse d'Aune montre que le risque relatif de décès périnatal est 1.16 fois plus élevé pour 5 points d'IMC avec une relation entre l'IMC et le risque non linéaire mais avec un profil plutôt exponentiel pour des IMC dépassant 35 kg/m<sup>2</sup> [24].

Parallèlement, le recours à la médecine de la reproduction pour une population à catégorie d'IMC entre 20 et 24,9 kg/m<sup>2</sup> n'est pas totalement sans conséquence. La morbidité maternelle dans le contexte de l'AMP est grandement imputable au terrain et aux étiologies de l'infertilité. Le SOPK, par exemple, est un facteur de risque d'hypertension et de diabète gestationnel indépendamment du recours à une stimulation ovarienne ou une FIV et de l'IMC de la patiente. La problématique principale est l'âge et la primiparité qui leur confèrent des risques obstétricaux plus importants. Ceci est étayé par la méta-analyse de Pessione en 2020 avec une étude de cohorte française rassemblant 2 922 712 naissances dont 49224 issues de FIV, qui montre une augmentation du risque de tous les événements de morbidité maternelle en FIV sauf celui de thrombose artérielle. Cette étude montre pour les grossesses singletons un OR important pour le placenta prævia en FIV de 3.9 [IC 95% 3.7-4.2] et pour l'hématome rétro-placentaire de 1.8 [IC 95% 1.6- 2.0]. Les risques de morbidité maternelle pour l'HTA

gravidique et le diabète gestationnel sont également plus élevés en cas de grossesse issue de la FIV mais avec des OR faibles, respectivement de 1.11 [IC 95% 1.06-1.17] et de 1,08 [IC 95% 1.04-1.12]. Le risque de thromboses veineuses est significativement plus élevé en cas de grossesses multiples issues de FIV mais pas pour les grossesses singletons [25].

Les équipes médicales de médecine de la reproduction portent donc une attention particulière aux patientes obèses avec le souci de proposer la meilleure prise en charge pour l'obtention d'une grossesse avec le moins de risques pour le couple et leur futur enfant.

Notre objectif est de comparer dans notre centre sur une large période les issues obstétricales et néonatales des patientes obèses selon que la grossesse est obtenue par FIV ou survient spontanément.

## 2.2 Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte historique monocentrique réalisée au centre hospitalo-universitaire de Caen entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2017. La maternité de ce centre hospitalier est de niveau 3 avec environ 3000 naissances par an. Notre objectif principal est de déterminer si les risques obstétricaux et néonataux sont plus importants chez les patientes obèses ayant obtenu une grossesse singleton par FIV que chez les patientes obèses ayant une grossesse singleton spontanée.

### **Population d'étude**

Nous avons inclus toutes les patientes avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> ayant accouché pendant la période d'étude d'un singleton à partir de 22 semaines d'aménorrhée (SA). Les critères d'exclusions comprennent les patientes ayant eu une interruption médicale de grossesse et les accouchements à domicile. L'étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique local.

Les modalités de conception sont identifiées pour chaque femme : spontanée ou FIV. Nous avons inclus les transferts d'embryon frais et congelés, nous avons exclu les dons d'ovocyte qui sont un facteur confondant. Nous ne traitons pas dans notre article les autres techniques d'AMP telles que la stimulation ovarienne simple ou en vue d'une insémination artificielle. Les procédures de FIV pouvaient être réalisées dans notre unité d'AMP ou dans une unité extérieure.

Les autres données, recueillies à partir du dossier informatisé de notre établissement, comprennent des caractéristiques sociodémographiques et les antécédents. Ces variables ont été choisies pour leur

lien potentiel avec la réalisation d'une FIV et avec les issues que nous souhaitions étudier, et sont utilisées pour la construction des scores de propension : âge maternel à l'accouchement, IMC en début de grossesse, profession classée en 3 catégories socio-professionnelles (élevée, intermédiaire, et faible) selon la Norme de Classification Internationale des Professions [30], parité, tabagisme actif pendant la grossesse, antécédents de fausse-couche spontanée. En accord avec la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, l'IMC en début de grossesse est obtenu par la formule suivante : poids (kilogrammes) / taille<sup>2</sup> (mètres). Nous avons classé les femmes en 2 catégories d'IMC : IMC  $\geq 30$  et  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> (classe I d'obésité) IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (correspondant aux classes II et III d'obésité).

Les issues obstétricales suivantes sont identifiées : diabète gestationnel, troubles hypertensifs de la grossesse (regroupant l'hypertension gravidique, les prééclampsies modérées et sévère et les éclampsies), déclenchement artificiel du travail (maturation cervicale par prostaglandine ou ballonnet intra-cervical, rupture artificielle des membranes, perfusion d'ocytocine), mode d'accouchement par césarienne programmée ou en urgence, hémorragie du post-partum ( $>500$  ml et  $>1000$  ml), prématurité ( $<37$  SA et  $<33$  SA), accouchement post-terme ( $>41$  SA), restriction de croissance in utero (définie selon l'estimation du poids fœtal inférieure au 5<sup>e</sup> percentile), macrosomie fœtale (définie par l'estimation du poids fœtal supérieure au 95<sup>e</sup> percentile). Enfin, pour les issues néonatales, nous avons étudié : mort fœtale in utero, poids de naissance ( $<2500$  grammes,  $<1500$  grammes,  $\geq 4000$  grammes), pH de naissance pathologique ( $<7,10$ ), Score d'Apgar pathologique ( $<7$ ), hospitalisation en néonatalogie, décès néonatal en cours d'hospitalisation initiale de l'enfant.

### **Analyse statistique**

Les caractéristiques des patientes avec grossesse obtenue par FIV (groupe FIV) et grossesse spontanée (groupe « non-FIV ») sont comparées en utilisant le test de Chi<sup>2</sup> ou le test de Fisher selon les effectifs pour les variables catégorielles et le test de Wilcoxon pour les variables continues (IMC et âge maternel).

Afin de prendre en compte le déséquilibre des caractéristiques de base des deux groupes (FIV vs non-FIV), nous avons utilisé la méthode d'analyse par appariement sur le score de propension [31]. Le score de propension est calculé en créant un modèle de régression logistique incluant les variables décrivant les caractéristiques des patientes et leurs antécédents (tableau 1). Nous avons apparié sur le score de propension chaque patiente du groupe FIV avec 2 patientes du groupe non-FIV. Les caractéristiques de base des 2 groupes sont comparées dans les 2 groupes de la cohorte appariée sur le groupe de propension, afin de vérifier que l'appariement a permis d'obtenir 2 groupes homogènes. Enfin, les comparaisons des issues obstétricales et néonatales des 2 groupes (FIV et non-FIV) sont



réalisées en construisant un modèle de régression logistique conditionnelle pour chaque issue étudiée. Une valeur de p bilatéral < 0.05 est considérée comme statistiquement significative. Les analyses sont réalisées en utilisant le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

### 2.3 Résultats

Pendant la période d'étude de 7 ans, 2630 femmes avec IMC>30 kg/m<sup>2</sup> ont accouché d'un singleton à partir de 22 SA. Parmi ces femmes, 69 (2,6%) ont bénéficié d'une FIV et 2561 (97,4%) ont eu une grossesse spontanée. Les techniques de FIV sont les suivantes : transfert d'embryon frais 39,7% et transfert d'embryon congelé 33,9%. Il existe des données manquantes pour les FIV ayant été effectuées dans d'autres centres. Les femmes du groupe FIV ont un âge médian plus élevé que celui du groupe non-FIV. Elles sont plus souvent primipares et sont plus souvent dans les catégories socio-économiques intermédiaires et élevées. Leur BMI médian est plus faible, les catégorisant plus souvent dans la classe « obésité type I » (IMC <35 kg/m<sup>2</sup>). Nous n'observons pas de différence entre les deux groupes pour les antécédents de fausses-couches spontanées et le tabagisme actif au cours de la grossesse (tableau 1).

Les 69 femmes du groupe FIV sont appariées sur le score de propension avec 138 femmes du groupe non-FIV. Après appariement, les caractéristiques de base des femmes ne diffèrent pas entre les 2 groupes (tableau 1).

Le tableau 2 montre les résultats de la comparaison des issues obstétricales et néonatales entre les 2 groupes, dans la cohorte non appariée, et dans la cohorte appariée sur le score de propension. Dans la cohorte appariée, on trouve une plus grande fréquence des déclenchements (26,1% pour le groupe FIV contre 13,8% pour le groupe non-FIV, OR=2.14 [intervalle de confiance à 95% (IC95%) : 1.05-4.37]. Les nouveau-nés sont plus souvent hospitalisés en néonatalogie OR 3.00 [IC95% 1.07-8.43]. La fréquence des autres issues obstétricales et néonatales ne diffère pas significativement entre les 2 groupes, notamment les accouchements prématurés malgré un intervalle de confiance à la limite de la significativité.

Tableau 1 . Patient characteristics for the unmatched and for the matched cohort

	<i>Unmatched cohort</i>			<i>Matched cohort</i>		
	<i>IVF</i>	<i>Non-IVF</i>	<i>p</i>	<i>IVF</i>	<i>Non-IVF</i>	<i>p</i>
	<i>(N=69)</i>	<i>(N=2561)</i>		<i>(N=69)</i>	<i>(N=138)</i>	
<i>BMI, kg/m<sup>2</sup>, median (IQR)</i>	<i>33 (32-35)</i>	<i>34 (32-37)</i>	<i>0.04</i>	<i>33 (32-35)</i>	<i>32 (31-34)</i>	<i>0.28</i>
<i>BMI, kg/m<sup>2</sup>, n (%)</i>			<i>0.0006</i>			<i>0.62</i>
<i>Class I obesity [30-35[</i>	<i>57 (82.6)</i>	<i>1596 (62.3)</i>		<i>57 (82.6)</i>	<i>110 (79.7)</i>	
<i>Class II-III obesity [≥35[</i>	<i>12 (17.4)</i>	<i>965 (37.7)</i>		<i>12 (17.4)</i>	<i>282 (20.3)</i>	
<i>Maternal age, years, median (IQR)</i>	<i>32 (29-37)</i>	<i>29 (26-34)</i>	<i>&lt;0.0001</i>	<i>32 (29-37)</i>	<i>32 (28-36)</i>	<i>0.59</i>
<i>Parity: primiparous, n (%)</i>	<i>42 (60.8)</i>	<i>911 (35.6)</i>	<i>&lt;0.0001</i>	<i>42 (60.8)</i>	<i>77 (55.58)</i>	<i>0.49</i>
<i>Previous miscarriage, n (%)</i>	<i>21 (30.4)</i>	<i>694 (27.1)</i>	<i>0.54</i>	<i>21 (30.4)</i>	<i>40 (29.0)</i>	<i>0.83</i>
<i>Socioeconomic status, n (%)</i>			<i>0.003</i>			<i>0.14</i>
<i>Low</i>	<i>13 (18.8)</i>	<i>994 (38.9)</i>		<i>13 (18.8)</i>	<i>42 (30.4)</i>	
<i>Mid</i>	<i>51 (73.9)</i>	<i>1448 (56.6)</i>		<i>51 (73.9)</i>	<i>91 (65.9)</i>	
<i>High</i>	<i>5 (7.2)</i>	<i>116 (4.5)</i>		<i>5 (7.2)</i>	<i>5 (3.6)</i>	
<i>Smoking during pregnancy, n (%)</i>	<i>13 (18.8)</i>	<i>558 (21.8)</i>	<i>0.55</i>	<i>13 (18.8)</i>	<i>27 (19.6)</i>	<i>0.90</i>

*IVF: in vitro fertilization, BMI: body mass index, IQR: inter-quartile ran*

Tableau 2. Obstetrical and neonatal outcomes of the unmatched and the matched cohort

	<i>Unmatched cohort</i>			<i>Matched cohort</i>		
	<i>IVF</i>	<i>Non-IVF</i>	<i>OR</i>	<i>IVF</i>	<i>Non-IVF</i>	<i>OR</i>
	(N=69) n (%)	(N=2561) n (%)	[95% CI]	(N=69) n (%)	(N=138) n (%)	[95% CI]
<b>Obstetrical outcomes</b>						
<i>Gestational diabetes</i>	19 (27.5)	748 (29.2)	0.92 [0.54-1.57]	19 (27.5)	40 (29.0)	0.93 [0.48-1.80]
<i>Hypertension disorders during pregnancy</i>	10 (14.5)	215 (8.4)	1.85 [0.93-3.67]	10 (14.5)	11 (8.0)	1.96 [0.78-4.89]
<i>Intrauterine growth retardation</i>	6 (8.7)	184 (7.2)	1.23 [0.53-2.88]	6 (8.7)	9 (6.5)	1.44 [0.44-4.69]
<i>Fetal macrosomia</i>	9 (13.0)	542 (21.2)	0.56 [0.28-1.13]	9 (13.0)	25 (18.1)	0.70 [0.32-1.55]
<i>Induced labor</i>	18 (26.1)	434 (17.0)	1.73 [1.00-2.99]	18 (26.1)	19 (13.8)	<b>2.14 [1.05-4.37]</b>
<i>Caesarean section, elective</i>	8 (11.6)	334 (13.0)	0.87 [0.42-1.84]	8 (11.6)	13 (9.4)	1.34 [0.47-3.84]
<i>Caesarean section, emergency</i>	18 (26.1)	463 (18.1)	1.60 [0.93-2.76]	18 (26.1)	28 (20.3)	1.36 [0.70-2.64]
<i>Postpartum hemorrhage, &gt;500 ml</i>	8 (11.6)	373 (14.6)	0.77 [0.37-1.62]	8 (11.6)	17 (12.3)	0.94 [0.39-2.25]
<i>Postpartum hemorrhage, &gt;1000 ml</i>	3 (4.4)	97 (3.8)	1.16 [0.36-3.74]	3 (4.4)	5 (3.6)	1.23 [0.27-5.75]
<i>Preterm delivery, &lt;37 GW</i>	13 (18.8)	271 (10.6)	2.35 [1.31-4.22]	13 (18.8)	31 (9.4)	2.23 [0.96-5.18]

<i>Preterm delivery, &lt;33 GW</i>	6 (8.6)	103 (4.0)	3.13 [1.46-6.71]	6 (8.6)	3 (2.2)	4.00 [1.00-15.99]
<i>Post term delivery, &gt;41 GW</i>	0 (0)	49 (1.9)	-	0 (0)	3 (2.2)	-
<b>Neonatal outcomes</b>						
<i>Stillbirth</i>	2 (2.9)	13 (0.5)	5.85 [1.30-26.44]	2 (2.9)	0 (0)	-
<i>Birthweight &lt;2500 g.</i>	10 (17.9)	204 (9.5)	2.07 [1.03-4.16]	10 (17.9)	9 (7.7)	2.08 [0.92-8.55]
<i>Birthweight &lt;1500 g.</i>	5 (8.9)	77 (3.6)	2.63 [1.02-6.78]	5 (8.9)	2 (1.7)	5.00 [0.97-25.77]
<i>Birthweight ≥4000 g.</i>	4 (7.1)	256 (11.9)	0.57 [0.20-1.58]	4 (7.1)	12 (10.3)	0.74 [0.22-2.47]
<i>Apgar score &lt;7</i>	3 (4.4)	72 (2.8)	1.57 [0.48-5.11]	3 (4.4)	1 (0.72)	6.00 [0.62-57.68]
<i>PH &lt; 7.10</i>	10 (14.5)	187 (7.3)	2.15 [1.08-4.27]	10 (14.5)	12 (8.7)	1.71 [0.72-4.06]
<i>Newborn hospitalized in NICU</i>	9 (13.0)	151 (5.69)	2.40 [1.17-4.92]	9 (13.0)	6 (4.4)	<b>3.00 [1.07-8.43]</b>
<i>Neonatal death during hospitalization</i>	2 (2.9)	13 (0.5)	5.85 [1.30-26.44]	2 (2.9)	0 (0)	-

---

*IVF: in vitro fertilization, OR: odds ratio, CI: confidence interval, NICU: neonatal intensive care unit*

## 2.4 Discussion

Il existe une littérature abondante qui traite indépendamment l'obésité et la FIV en tant que facteurs de risque pour les issues obstétricales et néonatales. Il existe peu d'articles qui, comme dans notre étude, étudient ces complications chez les patients obèses ayant eu une grossesse obtenue par FIV.

Notre étude ne retrouve pas de différence significative sur le plan des complications obstétricales, excepté sur le déclenchement du travail avec un OR de 2,14 [IC 95% 1,05 – 4,37]. Dans la littérature, l'article de Lucovnik en 2018 évalue également les risques liés à la FIV chez les patientes obèses en analyse secondaire. Sur le plan obstétrical, Lucovnik montre une différence significative, entre les groupes de patientes obèses ayant obtenu une grossesse après FIV comparées aux grossesses spontanées, pour le diabète gestationnel et la césarienne au cours du travail. Les pratiques obstétricales et notamment les indications de césarienne peuvent être différentes entre nos deux pays, ce qui peut expliquer la différence entre nos populations en plus de la différence d'effectif initial. L'analyse principale de Lucovnik est de comparer dans le groupe FIV ou non-FIV les patientes obèses aux patientes avec IMC normal, les risques obstétricaux et néonataux sont alors augmentés en accord avec la littérature [32].

Les indications de déclenchement du travail dans notre centre sont principalement : l'absence de mise en travail spontanée au terme dépassé de 41SA et 6 jours, la macrosomie en cas de conditions cervicales favorables, le diabète gestationnel non équilibré ou nécessitant une insulinothérapie et/ou associée une macrosomie, la rupture des membranes de plus de douze heures sans travail spontané ou toutes anomalies maternelles ou fœtales le nécessitant.

Aucune des patientes n'a dépassé le terme de 41SA et 5 jours dans notre groupe FIV. Il n'existe pas de différence significative pour le taux de macrosomie au cours de la grossesse entre les deux groupes. Le taux de diabète gestationnel n'est pas différent entre les deux groupes. Mais l'équilibre du diabète n'est pas détaillé dans notre étude. Nous avons repris, sans analyse statistique, les indications de déclenchement dans nos deux groupes. Dans le groupe FIV : 8 déclenchements étaient pour cause de rupture des membranes de plus de 12 heures sans travail spontané à terme, en dehors d'un cas où le terme était de 35 SA et 4 jours ; 7 déclenchements pour cause de déséquilibre de diabète dont un était un diabète de type 2 ; 2

déclenchements pour cause d'anomalie de liquide amniotique à terme et enfin 1 déclenchement pour cause d'anomalie maternelle à type de prééclampsie. Dans le groupe non-FIV : les déclenchements sont majoritairement dus au diabète gestationnel et au terme dépassé avec 6 cas chacun. Les ruptures de plus de 12 heures sont représentées par 3 cas. Ces chiffres n'ont pas été comparés en raison des faibles effectifs. Au CHU de Caen les grossesses issues de FIV bénéficient d'un suivi classique en dehors de toutes comorbidités surajoutées. La FIV n'est pas une indication dans le cadre du diabète gestationnel à un déclenchement du travail. Il est intéressant de noter que parallèlement à ce taux augmenté de déclenchement du travail, le taux de césarienne n'est pas différent au sein de nos deux groupes. Le taux de césarienne dans notre groupe FIV est de 34% ce qui est en accord avec la littérature qui retrouve un taux de 33% de césarienne chez les patientes obèses [33].

Par ailleurs, notre étude retrouve une différence significative pour les issues néonatales pour le risque de séjour en néonatalogie avec un OR de 3,0 [IC 95% 1,07 – 8,43]. Les indications d'hospitalisation sont principalement la prématurité dans nos deux groupes. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour les accouchements prématurés avant 33 SA, mais l'intervalle de confiance est proche de 1 avec un OR de 4.00 [IC95% 1.00-15.99]. Le faible effectif de notre cohorte avec 12 hospitalisations en néonatalogie pourrait expliquer la non-significativité de notre résultat. Pour les autres indications, dans le groupe FIV, 6 enfants sont nés après césarienne pour cause vasculaire et 2 après hémorragies sur placenta prævia. L'hospitalisation en néonatalogie est une complication plus fréquente en cas d'obésité comme le montre Cnattingius avec un OR à 1.58 [IC 95% 1.39-1.79] [29]. Mais cette étude inclue les grossesses singletons et multiples. Dans notre cohorte les grossesses multiples ont été exclues de l'analyse, car pourvoyeuse de comorbidités spécifiques dont la prématurité. L'étude de Lucovnik montre une différence significative concernant les issues néonatales pour les patientes obèses FIV versus non-FIV avec grossesses singletons, pour les décès néonataux [32]. Le taux d'hospitalisation en néonatalogie n'est pas étudié comme dans notre étude. Le taux de décès néonatal n'est pas différent dans nos deux groupes mais avec un faible effectif. Les prises en charge peuvent encore une fois être hétérogènes et expliquer également ce résultat. Dans notre cohorte, bien que les patientes obèses ayant eu une grossesse FIV aient un risque plus élevé que leur enfant soit hospitalisé en néonatalogie, le taux de décès n'est pas

augmenté.

Nous pouvons noter que dans notre étude, les accouchements prématurés ont des étiologies très variées : 7 cas de menace d'accouchement prématurée avec échappement aux traitements tocolytiques ou rupture prématurée des membranes, 4 cas d'étiologies vasculaires avec prééclampsie maternelle ou RCIU et 2 hémorragies sur placenta prævia. Sur notre faible effectif de 69 patientes, il existe 2 cas de placenta prævia. La prévalence de placenta prævia est de 2% et est donc plus importante que dans la population générale qui a une prévalence de 0,3 %. Pessione montrait pour la FIV un risque de placenta prævia franchement accru avec un OR de 3.9 [IC 95% 3.7-4.2] [25].

Il existe plusieurs limites dans cette étude. Premièrement c'est une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique. Les effectifs sont faibles avec 69 patientes obèses ayant obtenu une grossesse par FIV malgré un temps d'inclusion long de 6 ans. Pour garder un effectif suffisant de patientes nous avons décidé d'inclure les grossesses issues de transfert d'embryons frais et congelés. Ceci peut représenter un biais de notre étude, les traitements avant transfert embryonnaire étant différents, avec une possible incidence sur l'endomètre qui peut influencer l'implantation embryonnaire et la placentation en cas de grossesse. Cependant d'après l'étude de Simon en 2020, le caractère frais ou congelés des embryons ne semble pas influencer les issues obstétricales et néonatales [34]. Deuxièmement, le recueil des paramètres étudiés a été fait sur les dossiers obstétricaux complétés en consultation et présente plusieurs biais. Le poids et la taille sont remplis sur une base auto-déclarative : le poids est vérifié mais pas la taille. De même il existe des défauts de codage des complications obstétricales et parfois une absence de codage pour les complications néonatales, notamment si elles ont lieu après la naissance. Troisièmement, nous avons utilisé l'IMC au début de la grossesse. Nous n'avons pas étudié les cinétiques de variations de poids au cours de la grossesse. Or il existe des études qui montrent que la prise de poids au cours de la grossesse a une influence importante sur les complications obstétricales et néonatales. Les femmes obèses qui ont perdu du poids pendant la grossesse, ou pris moins de 5kg, avaient jusqu'à 77% de réduction de césarienne et jusqu'à 52% de réduction de la macrosomie par rapport aux patientes ayant pris plus de 5 kg [35]. Au sein des équipes d'AMP, la réussite de la procédure FIV et les risques obstétricaux et néonataux liés à l'obésité restent des points fondamentaux

pouvant amener à discuter avec la patiente au minimum d'une perte de poids préalable à la prise en charge voire une prise en charge spécifique.

Le point fort de notre étude est d'avoir utilisé les scores de propension plutôt qu'une analyse avec modèle de régression standard pour se rapprocher des conditions de comparabilité d'un essai randomisé. Le score de propension attribué à chaque patiente a permis de l'apparier à deux autres patientes non-FIV ayant un score de propension identique. Cet outil statistique permet alors une répartition homogène des covariables. Malgré cela, il existe probablement des covariables non observables, telles que le stress, l'hygiène de vie ou l'étiologie de l'infertilité, qui ne sont pas détaillées dans notre étude et qui pourraient avoir une influence sur la FIV [36].

## 2.5 Conclusion

L'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la population des femmes en âge de procréer et le recul de l'âge de la première grossesse font que nous sommes confrontés à la problématique de la prise en charge de ces patientes en AMP puis en obstétrique pour le suivi de la grossesse.

Notre étude observationnelle rétrospective n'a pas montré de différence significative sur le taux de complications obstétricales entre les patientes obèses ayant obtenu une grossesse par FIV par rapport aux patientes obèses ayant obtenu une grossesse spontanée. Le déclenchement du travail est cependant plus fréquent dans notre groupe FIV. Sur le plan néonatal, notre étude montre un risque d'hospitalisation en néonatalogie augmenté avec un OR de 3.00 [IC 95% 1.07-8.43].

Notre étude vient donc nuancer les données de la littérature, ne montrant pas de différence significative pour les complications obstétricales et néonatales sévères chez les patientes obèses ayant eu une grossesse par FIV. Il ne paraît donc pas déraisonnable de proposer les techniques d'AMP aux patientes obèses puisqu'*a priori* dans notre étude il n'y a pas d'effet cumulatif des risques liés à l'AMP et à l'obésité.



Il convient tout de même de prodiguer une information claire aux couples en exposant les difficultés à obtenir une grossesse spontanée ou en AMP en cas d'obésité sévère et des risques obstétricaux et néonataux liés à l'obésité.

En accord avec les recommandations nationales et internationales, il est indispensable de faire un bilan exhaustif des comorbidités et un bilan de réserve ovarienne. Il faut encourager la perte de poids en période pré-conceptionnelle pour optimiser les chances de grossesse spontanée ou en AMP et diminuer les complications obstétricales et néonatales. Sachant que les règles hygiéno-diététiques permettent au mieux une perte d'environ deux points d'IMC.

La prise en charge en AMP, quand elle ne peut être différée au vu d'une diminution de la réserve ovarienne ou de l'âge de la patiente, doit être proposée au couple quel que soit l'IMC initial. La surveillance de grossesse, en cas d'obtention de celle-ci, doit être adaptée et intensifiée.

### 3 PRISE EN CHARGE DANS NOTRE CENTRE

#### 3.1 Quelle information pour les patientes ayant recours à la FIV ?

Les chances d'obtenir une grossesse est une question récurrente posée par les couples consultant en AMP. La réussite d'obtention d'une naissance vivante est influencée par l'IMC, avec une diminution des chances avec l'augmentation de l'IMC, notamment avec un taux de fausses couches plus élevé. Les couples pris en charge doivent en être informés, sans que l'on puisse avoir une réponse statistique solide. Les données habituelles sur les chances d'obtention de grossesse en FIV sont alors généralement exposées.

La perte de poids doit être encouragée car elle est au cœur du traitement de la dysovulation qui est la principale étiologie de l'infertilité chez les patientes obèses. Elle permet de potentialiser les chances de grossesse et d'optimiser les conditions pour le déroulement de la grossesse.

Les traitements par gonadotrophines peuvent avoir une efficacité différente en fonction de l'IMC mais ces résultats sont controversés selon les études. Il semble licite de prévenir les patientes, en début de traitement de stimulation ovarienne, du risque de difficulté à adapter le bon dosage, d'une stimulation de durée prolongée, d'une possible asynchronie folliculaire

et du risque d'arrêt du protocole de stimulation.

Les risques de complications spécifiques de l'AMP en cas d'obésité comme dit précédemment sont peu documentées. Il est donc licite de prodiguer la même information que pour n'importe quel couple débutant le parcours de FIV.

Parallèlement, et surtout en cas de grossesse évolutive, les risques obstétricaux et néonataux seront discutés avec le couple. L'information sur la nécessité d'un suivi rapproché en cas de grossesse doit être donnée en détaillant le dépistage des comorbidités telles que le diabète gestationnel, l'HTA, la macrosomie, le risque de césarienne, la menace d'accouchement prématuré. L'appropriation de ces risques paraît essentielle pour ces patientes qui connaissent en général les conséquences de leur surpoids ou obésité. Ces patientes ayant généralement déjà été alarmées par le corps médical, leur entourage et la société sur les risques liés à leur poids. C'est un accompagnement et une prise en charge globale bienveillante qui doivent être proposés à ces couples.

### 3.2 Mesures avant traitement de FIV

Les recommandations de bonne pratique du CNGOF de 2012, préconisent d'encourager une perte de poids avant toute prise en charge en AMP avec un accompagnement médical et paramédical en nutrition, diététique, psychologique. L'éducation thérapeutique doit être réévaluée et renforcée si besoin, les patientes présentant une obésité et une infertilité étant généralement bien informées des risques et des possibilités thérapeutiques.

L'interrogatoire et une exploration de l'histoire de l'obésité paraissent nécessaires. L'orientation vers des professionnels paramédicaux tels que les sophrologues, kinésithérapeutes, acupuncteurs, coachs sportifs, professionnels pratiquant l'hypnose ou autre, ne doit pas être négligée et proposée selon les besoins et la demande de la patiente.

Il est essentiel de faire un bilan exhaustif des comorbidités liées à l'obésité en parallèle du bilan de fertilité. Il est licite de rechercher une résistance à l'insuline ou un diabète, un syndrome d'apnée du sommeil, une stéatose hépatique, une dyslipidémie, une hypertension, une cardiopathie, de réaliser une évaluation du risque thrombo-embolique, des carences nutritionnelles et de prévoir une consultation d'anesthésie. Ceci en vue du bon déroulement

obstétrical en cas d'obtention d'une grossesse.

En AMP, des traitements spécifiques peuvent être débutés en amont de la stimulation ovarienne pour lutter contre l'insulinorésistance. Le myo-inositol semble avoir un intérêt dans la prise en charge du SOPK : en diminuant le cholestérol total et le LDL cholestérol ainsi qu'en augmentant l'insulinosensibilité, il améliore la qualité ovocytaire et corrige la dysovulation [37]. La metformine permet de diminuer l'insulinorésistance au cours de la stimulation et permet, par ce mécanisme, la réduction des syndromes d'hyperstimulation et améliore le taux de grossesses vivantes [38].

La question de la chirurgie bariatrique peut être discutée selon le souhait de la patiente. Les indications chirurgicales étant réduites aux patient.e.s ayant un IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> ou 35 kg/m<sup>2</sup> avec des comorbidités associées, et après une prise en charge transversale bien menée n'ayant pas permis une perte de poids. Les patientes retrouvent généralement des cycles réguliers après une perte de poids importante notamment chez les patientes avec un trouble du cycle lié à un SOPK [39]. Mais la littérature concernant la chirurgie bariatrique et l'AMP est moins abondante : Christofolini montre une augmentation du nombre d'ovocytes ponctionnés après une prise en charge bariatrique sans influence sur le pourcentage de grossesse [40]. Il est connu, par ailleurs, qu'une perte de poids importante après une chirurgie bariatrique peut être délétère pour la réserve ovarienne. Chiofalo retrouve pour les patientes obèses non porteuse d'un SOPK une diminution significative de l'AMH qui passe de  $1.83 \pm 1.04$  à  $1.36 \pm 1.04$  ng/ml [41]. Chez les patientes infertiles, selon leur âge et l'évaluation de la réserve ovarienne, la tentative d'obtention d'une grossesse ne peut être différée à 1 an au risque que la réserve ovarienne diminue drastiquement, au point que la FIV ne soit plus réalisable. Une préservation de la fertilité peut être discutée avant une prise en charge chirurgicale bariatrique. Les procédures de By-pass sont par ailleurs pourvoyeuses de carences, même en cas de bonne supplémentation, ce qui paraît préjudiciable pour une grossesse ultérieure. De plus, le parcours de la chirurgie bariatrique repousse le projet de grossesse d'au moins 2 ans, une grossesse n'étant pas recommandée avant une période de 12 mois après la chirurgie avec un objectif de poids stable selon les recommandations CNGOF de 2019 [42]. Cette prise en charge transversale doit être discutée au sein de réunions de concertation pluridisciplinaire. Il est primordial de discuter avec la patiente des bénéfices et des risques d'une stimulation dans le contexte d'obésité.

## 4 BIBLIOGRAPHIE

- [1] Verdot C. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude ESTEBAN et évolution depuis 2006. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2017;8.
- [2] Eschwege E, Charles M-A. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité - Obépi. 2012.
- [3] Ogden J, Bandara I, Cohen H, Farmer D, Hardie J, Minas H, et al. General practitioners' and patients' models of obesity: whose problem is it? Patient Education and Counseling 2001;44:227–33. [https://doi.org/10.1016/S0738-3991\(00\)00192-0](https://doi.org/10.1016/S0738-3991(00)00192-0).
- [4] Carof S. Les représentations sociales du corps gros. Anthropologie & Santé 2017. <https://doi.org/10.4000/anthropologiesante.2396>.
- [5] O'Rahilly S. 20 years of leptin : What we know and what the future holds. Journal of Endocrinology 2014;223:E1–3. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0506>.
- [6] Maione L, Christin-Maître S, Chanson P, Young J. Contrôle de l'axe gonadotrope : nouveaux aspects physiologiques et thérapeutiques. Annales d'Endocrinologie 2017;78:S31–40. [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(17\)30923-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(17)30923-X).
- [7] Fève B, Bastard J-P, Vidal H. Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. Comptes Rendus Biologies 2006;329:587–97. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2006.03.020>.
- [8] Van Dielen F, Van't Veer C, Schols A, Soeters P, Buurman W, Greve J. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. Int J Obes 2001;25:1759–66. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801825>.
- [9] Vidal H. Obésité et inflammation : les adipocytokines. Annales d'Endocrinologie 2003;64:1.
- [10] Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112:1796–808. <https://doi.org/10.1172/JCI200319246>.
- [11] Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Adipocytokine Dysregulation. Diabetes 2007;56:901–11. <https://doi.org/10.2337/db06-0911>.
- [12] Gambineri A, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Female infertility: which role for obesity? Int J Obes Supp 2019;9:65–72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>.
- [13] Lenoble C, Guibert J, Lefebvre G, Dommergues M. Influence du poids sur les taux de succès en fécondation in vitro. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2008;36:940–4. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.06.023>.
- [14] Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Lanzendorf SE, Ratts VS, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. Fertility and Sterility 2011;95:1970–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.154>.
- [15] Catteau A, Caillon H, Barrière P, Denis MG, Masson D, Fréour T. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. Hum Reprod Update 2016;22:320–41. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv057>.
- [16] Slama R. La fertilité des couples en France. Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire n.d.:5.
- [17] Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Saez-Lloret I, Bisanti L, the European Study Group on Infertility and Subfecundity. Body Mass Index and Delayed Conception: A European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. American Journal of Epidemiology 2000;151:1072–9. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010150>.
- [18] Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-

- analysis. *Human Reproduction Update* 2019;25:439–51. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011>.
- [19] Koning AMH, Mutsaerts MAQ, Kuchenbecher WKH, Broekmans FJ, Land JA, Mol BW, et al. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Human Reproduction* 2012;27:457–67. <https://doi.org/10.1093/humrep/der416>.
- [20] Lutsiv O, Mah J, Beyene J, McDonald SD. The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: a systematic review and meta-analyses: Review of maternal morbid obesity risks. *Obes Rev* 2015;16:531–46. <https://doi.org/10.1111/obr.12283>.
- [21] Sebire N, Jolly M, Harris J, Wadsworth J, Joffe M, Beard R, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes* 2001;25:1175–82. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801670>.
- [22] Huet J, Beucher G, Rod A, Morello R, Dreyfus M. Joint impact of gestational diabetes and obesity on perinatal outcomes. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 2018;47:469–76. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.08.003>.
- [23] Liu P, Xu L, Wang Y, Zhang Y, Du Y, Sun Y, et al. Association between perinatal outcomes and maternal pre-pregnancy body mass index: Perinatal Outcomes and Maternal BMI. *Obesity Reviews* 2016;17:1091–102. <https://doi.org/10.1111/obr.12455>.
- [24] Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1536. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2269>.
- [25] Pessione F, De Mouzon J, Deveaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer M-J, Jimenez C, et al. Risques de morbidité maternelle et périnatale en fécondation in vitro : une étude nationale de cohorte française. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2020;48:351–8. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.02.002>.
- [26] Rimm AA, Katayama AC, Katayama KP. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:699–705. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9583-z>.
- [27] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. NICE Clinical Guidelines 2013.
- [28] The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. *Ovarian stimulation in assisted reproduction* 2014.
- [29] Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy A-KE, Persson M, Wikstrom A-K, et al. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery n.d.:9.
- [30] International Labour Organization. International Labour Office (ILO). *International Standard Classification of Occupations*. International Labour Office 2012.
- [31] Garrido MM, Kelley AS, Paris J, Roza K, Meier DE, Morrison RS, et al. Methods for Constructing and Assessing Propensity Scores. *Health Serv Res* 2014;49:1701–20. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12182>.
- [32] Lucovnik M, Blickstein I, Mirkovic T, Verdenik I, Bricelj K, Vidmar Simic M, et al. Effect of pre-gravid body mass index on outcomes of pregnancies following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1309–15. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1193-6>.
- [33] Martres-Plard C, Parant O. Accouchement de la femme obèse. *La Revue Sage-Femme* 2015;14:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.sagf.2015.03.002>.
- [34] Simón C, Gómez C, Cabanillas S, Vladimirov I, Castellón G, Giles J, et al. A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reproductive BioMedicine Online* 2020;41:402–15. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.002>.
- [35] Kominiarek MA, Seligman NS, Dolin C, Gao W, Berghella V, Hoffman M, et al. Gestational weight gain and obesity: is 20 pounds too much? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;209:214.e11–214.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.035>.
- [36] Moulis G, Lapeyre-Mestre M. Score de propension : intérêts, utilisation et limites. Un guide pratique pour le clinicien. *La Revue de Médecine Interne* 2018;39:805–12.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.02.012>.

- [37] Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie* 2013;95:1811–27. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.05.011>.
- [38] Corbett S, Shmorgun D, Claman P, Cheung A, Sierra S, Carranza-Mamane B, et al. The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2014;36:1024–33. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30417-5).
- [39] Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Álvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The Polycystic Ovary Syndrome Associated with Morbid Obesity May Resolve after Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90:6364–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1490>.
- [40] Christofolini J, Bianco B, Santos G, Adami F, Christofolini D, Barbosa CP. Bariatric surgery influences the number and quality of oocytes in patients submitted to assisted reproduction techniques: ART Outcomes are Influenced by Prior Bariatric Surgery. *Obesity* 2014;22:939–42. <https://doi.org/10.1002/oby.20590>.
- [41] Chiofalo F, Ciuoli C, Formichi C, Selmi F, Forleo R, Neri O, et al. Bariatric Surgery Reduces Serum Anti-mullerian Hormone Levels in Obese Women With and Without Polycystic Ovarian Syndrome. *OBES SURG* 2017;27:1750–4. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2528-y>.
- [42] Gascoin G, Ciangura C, Canale C, Castera V, Ciangura C, Coupaye M, et al. Recommandations pour la pratique clinique : grossesses après chirurgie bariatrique – Groupe BARIA-MAT. *Perfectionnement en Pédiatrie* 2019;2:263–9. <https://doi.org/10.1016/j.perped.2019.10.011>.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen



## **6 ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020**

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : CAMILLE VATELOT

## **7 TITRE DE LA THESE EN FRANÇAIS : Issues obstétricales et néonatales après fécondation in vitro chez les patientes obèses**

### RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : L'obésité est un problème de santé publique responsable d'une augmentation des complications obstétricales et néonatales. Parallèlement les techniques de FIV majorent également les risques obstétricaux et néonataux. Le but de cette étude est d'étudier les issues obstétricales et néonatales des patientes obèses ayant obtenu une grossesse par FIV comparées aux patientes obèses ayant eu une grossesse spontanée.

Matériels et méthodes : Toutes les patientes ayant accouché dans le centre du CHU de Caen entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2017 ont été incluses de façon rétrospective. Nous avons utilisé les scores de propension pour comparer nos deux groupes.

Résultats : 2630 patientes avec un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> ont été incluses dans l'étude. L'analyse sans appariement entre les grossesses FIV et non-FIV ne retrouve aucune différence significative pour les issues obstétricales et néonatales. Après appariement, le risque d'induction du travail est plus élevé avec un OR de 2.14 [IC 95% 1,05 – 4,37]. Le risque d'hospitalisation en néonatalogie est également plus élevé avec un OR de 3,0 [IC 95% 1,07 – 8,43].

Conclusion : L'impact de la FIV pour les patientes obèses n'est pas significatif pour les issues obstétricales et néonatales, en dehors de l'induction du travail dans le groupe FIV et du risque d'hospitalisation en néonatalogie. Une prise en charge en AMP est raisonnable après une information claire de ces couples et un suivi obstétrical adapté.

### MOTS CLES :

Obésité, fécondation in vitro, complications obstétricales, complications néonatales

### RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: Obesity is a public health problem with an increase in obstetric and neonatal complications. At the same time, IVF techniques also increase obstetrical and neonatal risks. The aim of this study is to compare the obstetrical and neonatal outcomes of obese patients with induced pregnancy by IVF compared to obese patients who had a spontaneous pregnancy.

Materials and methods: All patients who gave birth in the Caen CHU between the 1<sup>st</sup> of January in 2011 and the 31<sup>st</sup> of December in 2017 were included retrospectively. We used propensity scores to compare our two groups.

Results: 2,630 patients with a BMI greater than 30 kg / m<sup>2</sup> were included in this study with a median BMI of 33 kg / m<sup>2</sup> for the IVF group and 34 kg / m<sup>2</sup> for the non-IVF group. The unmatched analysis between IVF and non-IVF pregnancies found no significant difference for obstetric and neonatal outcomes. After matching, the risk of induction of labor is higher with an OR of 2.14 [95% CI 1.05 - 4.37] in IVF patients. The risk of neonatal hospitalization was also higher with an OR of 3.0 [95% CI 1.07 - 8.43].

Conclusion: The impact of IVF for obese patients is not significant for obstetric outcomes except for labor induction. The risk of hospitalization in neonatal intensive care is increased. Transversal management of these couples undergoing ART is essential. An information on the risks associated with pregnancy and neonatal outcome in relation to maternal obesity and the IVF procedure must be explained.

KEY WORDS : obesity, in vitro fertilization, obstetric complications, neonatal complications