

Evaluation des résultats de la FIV chez les patientes infertiles en surpoids et obèses, après une réduction de leur tour de taille par une méthode associant champ magnétique basse fréquence et micropression

V.GALLOT^a, F.TURKI^a, J.AZOURY^a, S.PEYRELEVADE^a, S.LE PARCO^a, R.FRYDMAN^a, R.FANCHIN^a

^a Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpital A. Béclère, 157 rue de la Porte de Trivaux, 92141 Clamart cedex.

Introduction :

La prévalence du surpoids et de l'obésité est en augmentation continue dans les sociétés modernes [1, 2]. L'obésité est caractérisée par un excès d'accumulation de graisse. De nombreuses femmes multipares sont obèses et un grand nombre de femmes obèses ont déjà été enceintes. L'obésité ne signifie donc pas nécessairement infertilité. Cependant, il est clairement établi que l'obésité augmente le risque d'infertilité. Les femmes obèses ont un risque 3 fois plus grand de souffrir d'infertilité que les femmes avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) normal [3, 4] et cela que ce soit dans un cycle de conception naturel ou médicalement assisté [5, 6]. La distribution de la graisse corporelle est aussi importante et des effets significativement différents sur l'altération de la fécondité sont observés. En effet, il a été démontré que l'obésité centrale qui est défini par un tour de taille augmenté est la plus délétère [5, 7]. Il est intéressant de noter qu'en 12 ans, le tour de taille dans la population adulte française a augmenté de 5 cm (étude ObEpi - Roche 2009).

L'obésité est un facteur de risque connu de nombreuses complications obstétricales.

En effet, les patientes obèses sont notamment plus exposées au risque de fausse couche du premier trimestre. Les femmes obèses présentent plus fréquemment des complications obstétricales qui sont essentiellement, la pré-éclampsie et le diabète gestationnel. Ces deux complications sont souvent liées respectivement à un retard de croissance intra-utérin et à une macrosomie fœtale nécessitant des prises en charge particulières maternelles et fœtales pré et post-natales.

De plus, les risques augmentés de malformations fœtales (cardiopathies) liées à l'hyperglycémie périconceptionnelle et la difficulté du dépistage échographique chez ces patientes nécessitent des échographistes expérimentés.

D'autre part, les patientes présentant des dyslipidémies en début de grossesse ont un risque augmenté d'un facteur 2,8 d'accouchement prématuré avant 34 semaines, et ce d'autant plus qu'elles avaient un IMC associé >25 kg/m².

L'accouchement est compliqué par l'augmentation de l'IMC avec des risques de dystocie et de lésions des parties molles. Le taux de césarienne est plus important chez cette population de patientes avec des difficultés d'abord chirurgicales évidentes et des complications post-chirurgicales importantes (infectieuses, thrombo-emboliques...).

En assistance médicale à la procréation (AMP), l'excès de poids interfère avec les différents traitements de l'infertilité et leurs résultats [13, 16]. Les doses efficaces de citrate de clomifène ou de gonadotrophines requises pour la stimulation ovarienne sont plus élevées, le délai pour obtenir l'ovulation est plus long et le pourcentage d'ovulation sous citrate de clomifène ainsi que le nombre d'ovocytes obtenus après ponction sont inférieurs chez les patientes obèses [8, 9].

Une perte pondérale de l'ordre de 5 % entraîne une amélioration significative de nombreux paramètres de la fertilité [10, 11, 12]. Il est donc clairement établi qu'une prise en charge nutritionnelle des femmes obèses infertiles est requise avant une prise en charge en assistance médicale à la procréation. Cette attitude de prise en charge semble également intéressante d'un point de vue économique puisqu'elle réduit le coût d'une grossesse en permettant l'augmentation du pourcentage de survenue de grossesse spontanée et en réduisant le taux de fausse-couche [11, 14] et cela même chez les patientes souffrant d'un syndrome d'ovaires polykystiques.

Plusieurs stratégies comportementales, chimiques, physiques ou chirurgicales sont de nos jours accessibles pour le traitement de l'obésité. Cependant, elles sont souvent difficiles à mettre en œuvre (activité physique continue, régime équilibré) et peuvent présenter des effets secondaires (médicaments, chirurgie bariatrique).

Récemment, une nouvelle alternative a vu le jour. Cette technique combine deux actions simultanées. D'une part, elle présente une action principale basée sur la diffusion d'un champ magnétique alternatif basse fréquence pour la stimulation du déstockage de la masse grasse viscérale et corporelle. D'autre part, elle a une action secondaire de micropression cutanée contrôlée permettant un drainage lymphatique et une élimination des toxines. Cette méthode facilite l'évacuation des acides gras par la circulation systémique et l'élimination des toxines. Ainsi, une étude randomisée, en double aveugle chez des patients présentant une obésité abdominale et non engagés dans un programme amaigrissant a démontré

qu'une cure de séances permettait une réduction de 6 cm de tour de taille et cela sans aucun effet secondaire [15].

Nous avons donc conduit une étude pilote afin de tester la faisabilité et l'efficacité de cette méthode pour la réduction du poids et du tour de taille chez 38 patientes infertiles candidates à une prise en charge en AMP, présentant un IMC > 25.

Matériels et méthodes :

- Population

Nous avons étudié 38 patientes infertiles (1^{eme} ou 2^{eme} tentative). Elles ont été divisées en quatre groupes selon leurs IMC: Surpoids ($25 < \text{IMC} < 29,9$; $n=11$), Obésité de Classe 1 ($30 < \text{IMC} < 34,9$; $n=13$), Obésité de Classe 2 ($35 < \text{IMC} < 39,9$; $n=8$), et Obésité de Classe 3 ($\text{IMC} > 40$; $n=6$). L'étude menée a été réalisé suivant deux schémas distincts. Dans le premier que nous avons appelé l'étude avec randomisation, les patientes ($n=27$) venant pour une première tentative de prise en charge en AMP ont été randomisées et ont suivi ou non une cure de Redustim® avant tout traitement d'AMP. Dans le second schéma que nous avons appelé l'étude avec auto-contrôle, les patientes ($n=11$) consultant pour une deuxième tentative de FIV après un échec de la première tentative, ont suivi une cure de Redustim avant la stimulation ovarienne en vue de la deuxième tentative. L'échec correspondait soit à une annulation de la tentative soit à l'absence de grossesse à l'issue d'un transfert embryonnaire.

Les critères d'inclusion ont été : a) Femme âgée de plus de 18 ans et de moins de 40 ans, b) Consultant pour une première prise en charge pour infertilité pour le premier bras et Ayant eu un échec de leur première tentative de FIV pour la seconde étude , c) Présentant un IMC ≥ 25 et une obésité abdominale révélée par un tour de taille ≥ 88 cm, d) Absence de cause d'infertilité masculine sévère du conjoint, e) Affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire ou ayant droit à la CMU.

Les critères de non inclusion des patientes ont été :a) Femme âgée de moins de 18 ans et de plus de 40 ans et /ou ayant eu plus de un échec en FIV, b) Son conjoint présentant une infertilité masculine sévère, c) Présentant un ovaire unique, d) Ayant subi une chirurgie bariatrique, e) Présentant une endométriose sévère, f) Porteuse d'un stimulateur cardiaque, g) Antécédent de thrombose veineuse profonde, h) Artériopathie sévère (stade 3 et 4), i) Insuffisance cardiaque, j) Hémophilie, k) Patiente ayant pris du poids entre la 1^{ère} et la 2^{ème} tentative, l) Non affiliée à un régime de sécurité sociale ni bénéficiaire de la CMU.

Les 38 patientes ont été informées des objectifs et des contraintes de l'étude et ont donné leur consentement libre et éclairé par écrit. Un accord du Comité de Protection des Personnes (CPP Ile de France XI : n° ref 11 064) a été obtenu pour cette étude.

- Séances de Rédustim®

Un calendrier des 12 séances de 30 minutes a été remis à chaque femme, à raison de 2 séances par semaine.

L'appareil utilisé au cours de chaque séance est le Rédustim®, commercialisé par la société Cosmosoft. Il utilise une méthode novatrice associant champ magnétique basse fréquence et micropression. L'appareil transfère l'énergie des champs magnétiques à des inducteurs placés dans la combinaison intégrale au niveau des zones enrobées à traiter tandis que les six cellules de celle-ci exercent des pressions ascendantes assurant un drainage.

La patiente est accueillie par une personne formée et dirigée dans une pièce dédiée à l'activité de ces séances. La patiente se dévêt afin de ne garder que ses sous-vêtements. Elle enfle ensuite une protection à usage unique et est installée, en position allongée, dans une combinaison intégrale recouvrant une large partie du corps (des pieds jusqu'au plexus solaire).

- Monitoring du poids et du tour de taille

Le poids et le tour de taille des patientes ont été évalués à 3 reprises : avant la première séance (S0), à l'issue de la sixième séance (S6) et à la fin de la douzième séance (S12). Le poids a été relevé sur la même balance pour S0, S6 et S12.

- Prise en charge en AMP dans l'étude avec randomisation

Dans les 3 mois suivants la fin de l'ensemble des séances, la patiente a été programmée pour son premier traitement d'AMP (stimulation ovarienne avec insémination intra-utérine ou protocole de FIV). Les données concernant de la réserve ovarienne (compte des follicules antraux -CFA et dosage de l'hormone anti-mullérienne -AMH) et celles concernant la réponse ovarienne à la stimulation et l'embryologie en cas de protocole de FIV (nombre de follicules supérieurs ou égaux à 16 mm le jour du déclenchement, nombre d'ovocytes recueillis à la ponction et nombre d'embryons obtenus) ont été relevées.

- Protocole FIV dans l'étude avec auto-contrôle

Dans les 3 mois suivants la fin de l'ensemble des séances, la patiente a été programmée pour sa deuxième tentative de FIV. Le même protocole de stimulation ovarienne et la même dose journalière de gonadotrophine que lors de la première tentative ont été administrés à la patiente lors de cette deuxième tentative. Les données concernant de la réserve ovarienne (compte des follicules antraux -CFA et dosage de l'hormone anti-mullérienne -AMH) et celles concernant la réponse ovarienne à la stimulation et l'embryologie (nombre de follicules supérieurs ou égaux à 16 mm le jour du déclenchement, nombre d'ovocytes recueillis à la ponction et nombre d'embryons obtenus) ont été relevées.

Résultats :

Nous avons observé une réduction moyenne du tour de taille de 4,5 cm sur l'ensemble des patientes traitées et des taux de grossesses cliniques satisfaisants (55,5% au total) pour les 4 groupes : Surpoids (4 grossesses cliniques, 36,36%), Obésité de Classe 1 (6 grossesses cliniques, 46,1%), Obésité de Classe 2 (5 grossesses cliniques, 62,5%), et Obésité de Classe 3 (4 grossesses cliniques, 66,7%).

Du fait d'absence de puissance statistique suffisante concernant l'étude avec randomisation, nous avons poursuivi l'analyse uniquement sur les résultats issus des patientes de l'étude avec auto-contrôle.

Parmi les 11 patientes incluses, 10 ont réalisé les 12 séances. Une patiente n'a effectué que 2 séances; elle a dû arrêter pour des raisons personnelles. Elle a été exclue de l'étude.

Donc les résultats présentés ne portent que sur 10 individus.

Les caractéristiques des patientes étudiées (n=10) sont décrites dans le Tableau 1. L'âge médian des femmes étudiées était de 32 ans présentant le poids de 85.6 kg et la taille de 1.61 m. Concernant la réserve ovarienne des patientes, le CFA médian est de 26 avec le dosage d'AMH de 4.59 ng/mL. L'IMC médian de la population de femmes étudiées est de 34 (26.7-41.7). Ainsi, la population de patientes étudiées est, dans l'ensemble, jeune avec de bons paramètres de réserve ovarienne sans d'autres critères d'infertilité que leur surpoids.

Les variations du poids corporel et du tour de taille pendant les séances de Rédustim® sont reprises dans le tableau 2. La perte de poids médiane à l'issue de la sixième séance a été de 1.2 kg puis de 1.6 kg à la fin de l'ensemble des séances. Nous constatons que l'essentiel de la variation pondérale a eu lieu au cours des 3 premières semaines.

Concernant l'évolution du tour de taille, nous faisons les mêmes observations. La mesure du tour de taille à S6 conclut à une réduction de 3.0 cm puis de 5.5 cm à S12.

Les résultats s'intéressant à la réponse ovarienne à la stimulation et ceux de l'embryologie sont regroupés dans le Tableau 3. Tous les paramètres étudiés montrent une amélioration de la réponse ovarienne à la stimulation et du nombre d'embryons obtenus au cours du deuxième cycle de FIV.

Cependant, nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre les deux cycles de FIV concernant le nombre de follicules supérieurs ou égaux à 16 mm le jour du déclenchement, le nombre d'ovocytes recueillis à la ponction et le nombre d'embryons obtenus. Il existe une tendance à l'augmentation de ces différents paramètres après les séances de champ magnétique à basse fréquence et micropression. La cohorte de patientes est faible; seules 5 patientes ont été étudiées au cours de leur premier (C1) puis deuxième cycle de FIV (C2).

Sur les 10 patientes ayant bénéficié de 12 séances de Rédustim®, 6 grossesses cliniques (soit 60 % de grossesse clinique) ont été obtenues.

Les 4 patientes non enceintes ont bénéficié d'un transfert embryonnaire (contrairement à leur tentative précédente) qui s'est soldé par un test de grossesse négatif.

Discussion :

La variation de poids en 6 semaines est modeste (-1.6 kg) mais elle a été obtenue sans régime hypocalorique et sans contraintes particulières. L'association d'une perte de poids et d'une diminution du tour de taille est le meilleur reflet de la perte de la masse grasse. L'alternative thérapeutique utilisée dans l'étude a présenté une grande acceptabilité de la part des patientes. Ces dernières ont même qualifiées d'agréables les séances de Rédustim®. L'efficacité de la technique a été vérifiée sur une courte durée et les résultats pourraient probablement être majorés si les séances étaient poursuivies au-delà de 6 semaines.

La perte de tour de taille obtenue est comparable à celle retrouvée dans l'étude de Beilin et al [15]. La perte de tour de taille a été de 5.5 cm en 6 semaines.

Zaadstra et al a montré que l'augmentation du tour de taille a plus d'impact que l'âge sur la fertilité [5]. Une diminution conséquente du tour de taille apparaît donc indispensable à la prise en charge en AMP des femmes en surpoids ou obèses. De plus, l'abdomen est le siège des injections des gonadotrophines. De ce fait, il est reconnu que les patientes en surpoids ou obèses répondent moins bien à la stimulation ovarienne.

Nous avons donc observé un impact positif de la perte de tour de taille sur la tentative de FIV. Lors de la première tentative de fécondation in vitro, seules 5 des 11 patientes avaient été ponctionnées. A l'issue de l'ensemble des séances, la totalité des femmes a bénéficié d'un recueil ovocytaire alors que la dose de gonadotrophine et les critères requis pour le déclenchement en vue d'une ponction ovocytaire ont été les mêmes.

L'étude de la réponse ovarienne à la stimulation et de l'embryologie montre une amélioration des différents paramètres entre la première tentative (avant les séances) et la deuxième tentative (après les séances). En effet, au cours de la seconde tentative, nous avons obtenu une augmentation du nombre de follicules supérieurs ou égaux à 16 mm le jour du déclenchement, du nombre d'ovocytes recueillis à la ponction et du nombre d'embryons obtenus. La cohorte de patientes étudiées est faible (n=5); ceci peut expliquer que nous ne trouvons pas de différence statistiquement significative entre les paramètres étudiés lors des deux cycles de FIV.

Cette étude pilote a permis de montrer la faisabilité et l'efficacité de la méthode associant champ magnétique et micropression sur la réduction de poids et du tour de taille. Cette méthode est non contraignante, rapide, agréable et sans effets secondaires. Ce sont pour ces raisons que cette alternative a été appréciée par les femmes contrairement à toutes les techniques existantes actuellement.

Par ailleurs, les résultats de la stimulation ovarienne et les taux de grossesse obtenus après les séances sont très satisfaisants. En effet, cette population de patiente présente habituellement un taux d'échec de la stimulation ovarienne important comme le montre le premier cycle des patientes incluses. Ces résultats sont très prometteurs et méritent d'être confirmés sur une plus grande cohorte de femmes dans le cadre d'une étude prospective randomisée contre un groupe contrôle.

Conclusion :

La prise en charge d'une patiente infertile présentant un surpoids ou une obésité doit commencer par une information des différentes complications liées à cet excès pondéral et des objectifs permettant une thérapeutique. Cette étude pilote suggère que la méthode novatrice de champ magnétique basse fréquence et micropression est efficace rapidement chez les patientes infertiles. Les taux de grossesses cliniques après FIV s'avèrent très satisfaisants dans une population en surpoids/obésité donc réputée de mauvais pronostic.

Toutes les techniques non chirurgicales permettant une perte de poids sont actuellement décevantes et contraignantes. Les patientes incluses dans cette étude ont présenté une excellente observance et acceptabilité de ces séances, caractérisées comme agréables.

Ces résultats encourageants nous poussent à conduire des études prospectives randomisées afin de confirmer l'efficacité de l'approche associant champ magnétique basse fréquence et micropression pour réduire le tour de taille des patientes et améliorer les résultats de la FIV.

Annexes :

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	médiane
Age (ans)	32 (25-40)
AMH (ng/ml)	4,59 (0,48-16)
CFA	26 (9-60)
Poids à l'inclusion (kg)	85,6 (74,4-106,8)
Taille (cm)	1,61 (1,53-1,71)

Valeurs entre parenthèses correspondent aux valeurs minimales et maximales

Tableau 2. Variation du poids corporel et du tour de taille pendant les séances de Rédustim®

	Variation de S0 à S6	Variation de S0 à S12
Poids (kg)	-1,2 (0-3,5)	-1,6 (0,5-5,0)
Tour de taille (cm)	-3,0(1,0-5,0)	-5,5 (0-8,0)

Valeurs entre parenthèses correspondent aux valeurs minimales et maximales

Tableau 3. Données de la réponse ovarienne à la stimulation et résultats de l'embryologie

	C1 (n=5)	C2 (n=5)	p
Nombre de follicules \geq 16mm JHCG	6.2 \pm 1.3	6,6 \pm 1,8	p=0,423
Nombre d'ovocytes recueillis à la ponction	10.4 \pm 4.8	12.4 \pm 3,4	p=0,273
Nombre d'embryons obtenus	4.6 \pm 2.1	6.0 \pm 2,4	p=0,106

Bibliographie :

[1] Heslehurst N, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD. A nationally representative study of maternal obesity in England, UK : trends in incidence and demographic inequalities in 619 323 births, 1989-2007. *International Journal of Obesity* 2010; 34: 420-428.

[2] Lewis G (Ed.) 2007 *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood Safer – 2003–2005. The Seventh Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.* London: CEMACH.

[3] Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 jul;171(1):171-7.

[4] Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994 mar;5(2):247-50.

[5] Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PAH, Velde ER, Habbema JDF, Vrieswijk B, Karbaat J. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993;306:484-7.

[6] Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Wyssling H, Lombroso G, Perotti L. Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction. *Human Reproduction* 1994; 9:420–423.

[7] Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Antonio M, Morselli L, Reho S, Pezzoli A, Paradisi R. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994;43(6)706-13.

[8] Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjerge S, Oldereid N, Omland AK, Abyholm T, Tanbo T. Impact of overweight and underweight on assisted reproductive treatment. *Hum Reprod* 2004;19(11):2523-8.

[9] Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology- a systematic review. *Human reprod Update* 2007;13:433-44.

[10] Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10(10):2705-12.

[11] Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-1505.

[12] Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12 supp 1:82-7.

[13] Bellver J, Ayllon Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril* 2010;93:447-54.

[14] Maheshwari A. Overweight and obesity in infertility: cost and consequences. *Hum Reprod Update* 2010;16:229-230.

[15] Beilin G, Benech P, Courie R, Benichoux F. Electromagnetic fields applied to the reduction of abdominal obesity. *J Cosmet Laser Ther*, 2012 Feb; 14(1):24-42.

[16] Dessolle L, Daraï E, Cornet D, Rouzier R, Coutant C, Mandelbaum J, Antoine JM. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. *Human Reprod* 2009; 24(12):3082-9.