UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE | FACULTÉ DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 28 septembre 2020, sur un sujet dédié à :

Surpoids, obésité et habitudes de vie : impact sur la fertilité du couple

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Alexia TRITZ

né(e) le 15 juin 1994

Membres du Jury

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des Universités

Juges : Mme Isabelle KOSCINSKI, Maître de conférences – Praticien Hospitalier

Mme Isabelle BERTRAND, Maître de conférences

Mme Guillemine DUBOIS, Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN
Raphaël DUVAL
Vice-Doyen
Julien PERRIN
Directrice des études
Marie SOCHA
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication	Aline BONTEMPS
Innovation pédagogique	Alexandrine LAMBERT
Référente ADE	Virginie PICHON
Référente dotation sur projet (DSP)	Marie-Paule SAUDER
Référent vie associative	Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAVOULET
Filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Pharma Plus ENSAIA	Xavier BELLANGER
Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Cellule de Formation Continue et Individuelle	Luc FERRARI
Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Pierre LEROY
Philippe MAINCENT
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Mariette BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER [H]	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT [H]	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND [H]	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN [H]	*86*	*Chimie thérapeutique*
Cédric BOURA [H]	*86*	*Physiologie*
Sandrine CAPIZZI	*87*	*Parasitologie*
Antoine CAROF	*85*	*Informatique*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Natacha DREUMONT [H]	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY [H]	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS [H]	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER [H]	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD [H]	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT [H]	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN [H]	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER [H]	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Arnaud PALLOTTA	*85*	*Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL [H]	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET [H]	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT [H]	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU [H]	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

H *Maître de conférences titulaire HDR*

***** *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements au jury

Je tiens à remercier Madame Brigitte Leininger-Muller, Professeur à la faculté de Pharmacie de Nancy, qui m'a encadrée tout au long de cette thèse, malgré de nombreuses péripéties, et qui m'a fait partager ses précieuses idées, et ses conseils bien avisés. Je la remercie également pour sa gentillesse, sa bienveillance, sa bonne humeur, sa disponibilité et sa grande patience.

Je remercie Madame Isabelle Koscinski, Maître de conférences à la faculté de Médecine de Nancy et praticien hospitalier à la Maternité du CHRU de Nancy, de m'avoir fait l'honneur de devenir la co-directrice de cette thèse. Merci pour vos conseils, remarques pertinentes et votre disponibilité.

Je tiens à remercier Madame Isabelle Bertrand, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy, pour l'honneur qu'elle me fait d'être dans mon jury de thèse.

Je remercie également Madame Guillemine Dubois, Pharmacien, pour avoir accepté de participer à mon jury, pour sa participation à la rédaction de mon travail et pour sa bienveillance.

Je veux particulièrement remercier mes parents, pour leur soutien indéfectible dans tout ce que j'ai entrepris, pour leur patience, leur soutien, leur dévouement et pour m'avoir permis de réaliser mes études dans le cadre le plus facile possible.

Je tiens à remercier mon cher et tendre, Gilles, pour sa gentillesse, sa patience, son soutien, ses encouragements dans les moments les plus compliqués.

Mes derniers remerciements iront à ma famille et mes amis, mes piliers, sans qui l'aventure n'aurait pas été possible non plus. Merci pour m'avoir supportée toutes ces années, pour votre aide et votre soutien, et de m'avoir aidée à garder le moral même dans les périodes les plus difficiles. Une pensée particulière pour ma marraine, partie trop tôt rejoindre les anges, qui aurait tant aimé assister à cette consécration dans ma vie d'étudiante et qui veille sur nous de là-haut. Je remercie aussi mes collègues de la pharmacie du Lion de Bouzonville et de la pharmacie des Terres Blanches de Boulay, pour avoir contribué à ma formation, m'avoir fait passer de si bons moments à vos côtés et m'avoir motivée à terminer cette thèse.

Table des matières

Liste des abréviations 12
Liste des illustrations 14
Liste des tableaux 15
Introduction 16

Partie 1 : Qu'appelle-t-on surpoids et obésité ? Quelles sont les habitudes de vie qui peuvent impacter notre santé ? 17
I. Définitions 17
II. Etudes épidémiologiques 18
1. Le PNNS 18
a) L'ENNS 19
b) Le Plan Obésité 20
c) L'étude Esteban 2015 20
2. L'étude SU.VI.MAX 22
a) SU.VI.MAX 1 22
b) SU.VI.MAX 2 23
3. L'étude ObEPI 24
4. Conclusion 24
III. Etiologies de l'obésité 25
1. Les obésités génétiques 25
2. Les obésités « communes » 28
3. Les obésités secondaires 29
IV. Physiopathologie de l'obésité et métabolisme des lipides 29
1. Les lipides et le cholestérol 29
Le transport des lipides dans le sang circulant 30
2. Le tissu adipeux 31
a) Le tissu adipeux blanc 31
b) Le tissu adipeux brun 32
c) Régulation hormonale du fonctionnement des adipocytes blancs 33
d) Le tissu adipeux et les polluants 36
V. Diagnostic et prise en charge de l'obésité 36
1. Bilan de l'obésité 36
Histoire pondérale 37
2. Analyse du comportement alimentaire 37

VI. Les complications de l'obésité 37

Partie 2 : Quand parler d'infertilité ? 39
I. Définitions 39
II. Les causes principales de l'infertilité dans le couple 39
1. L'infertilité féminine 40
a) L'âge 40
b) Les troubles morphologiques 41
c) Les troubles hormonaux 44
2. L'infertilité masculine 51
a) L'azoospermie 52
b) Les oligo-asthéno-tératospermies (OAT) 52
c) L'âge 54
d) L'exposition à la chaleur et les habitudes vestimentaires 54
e) Les pratiques sportives trop intensives 55
3. L'infertilité pouvant toucher les deux membres du couple 55
a) Le poids 55
b) L'environnement et les modes de vie 62

Partie 3 : Comment les pharmaciens peuvent-ils conseiller leurs patients ? 70
I. Les traitements médicamenteux 70
1. Chez les hommes 70
2. Chez les femmes 70
II. L'alimentation et les mesures hygiéno-diététiques 71
1. Les folates et la cobalamine 71
2. Les antioxydants et l'alimentation 71
a) Quels sont les micronutriments pouvant jouer un rôle sur le stress oxydant ? 73
b) Où trouver ces micronutriments ? 75
c) Conseiller des supplémentations sous forme de compléments alimentaires ? 77
3. Les protéines animales et végétales 78
4. Les produits laitiers 79
5. Le régime méditerranéen 79
6. Les produits riches en sucre 80
III. Faut-il établir un score de fertilité ? 81
IV. La chronobiologie 83
1. Définitions de quelques concepts 83

2. Où se situe notre horloge interne et comment fonctionne-t-elle ? 83
3. Désynchroniseurs du mode de vie actuel ayant un impact sur le métabolisme 84
4. Comment la chronobiologie influence-t-elle la fertilité ? 87
5. Quels conseils donner aux couples concernés par ces découvertes ? 88

Conclusion 89
Bibliographie 90
Annexes 103

Liste des abréviations

ABP : *Androgen binding protein*
ACTH : *Adreno-corticotrophic hormone* ou hormone corticotrope
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADP : Adénosine diphosphate
AGMI : Acide gras monoinsaturé
AGPI : Acide gras polyinsaturé
ALA : Acide alpha-linolénique
ALAT : Alanine aminotransférase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMP : Assistance médicale à la procréation
ASAT : Aspartate aminotransférase
ATP : Adénosine triphosphate
CCK : Cholécystokinine
DHA : Acide docosahexaénoïque
DHEA : Déhydroépiandrostérone
DHT : Dihydrotestostérone
DL50 : Dose létale médiane
DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge
EAL : Exploration des anomalies lipidiques
ENNS : Etude nationale nutrition santé
EPA : Acide eicosapentaénoïque
ERO : Espèce réactive de l'oxygène
FIV : Fécondation *in vitro*
FSH : *Follicle stimulating hormone*
GLP-1 : *Glucagon like peptide 1*
GnRH : *Gonadotrophin releasing hormone*
GSH : Forme réduite du glutathion
GSSG : Disulfure de glutathion
HDL(-cholestérol) : *High density lipoprotein*
ICSI : Fécondation *in vitro* avec micro-injection intracytoplasmique
IDL : *Intermediary density lipoprotein*
IGF1 : *Insulin-like growth factor 1*
IGFBP1 : *Insulin-like growth factor-binding protein 1*
IL-6 : Interleukine-6
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques
LDH : Lactate deshydrogénase
LDL(-cholestérol) : *Low density lipoprotein*
LED : Diode électroluminescente
LH : *Luteinizing hormone*
LPL : Lipoprotéine lipase
MCH : *Melanine concentrating hormone*
MDA : Malonyldialdéhyde
α-MSH : *Melanocyte stimulating hormone*
OATS : Oligoasthénotératospermies

OCDE : Organisation de coopération et développement économiques
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONU : Organisation des nations unies
PAI-1 : *Plasminogen activator inhibitor-1*
PGC-1α : *peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator-1α*
PMA : Procréation médicalement assistée
PNNS : Programme national nutrition santé
POMC : Opiomélanocortine
PPAR-α : *Peroxisome proliferator-activated receptor α*
ROS : *Reactive oxygen species*
SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SIRT3 : *Sirtuin3*
SHBG : *Sex hormone-binding globulin*
SOD : Superoxyde dismutase
SuVIMAX : Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants
T3 : Triiodothyronine
T4 : Thyroxine
THC : Tétrahydrocannabinol
TNF-α : *Tumor necrosis factor*-α
TSH : *Thyroid stimulating hormone* ou thyréostimuline
UCP1 : *Uncoupling protein 1*
UV : Rayons ultraviolets
VLDL : *Very low density lipoprotein*

Liste des illustrations

Figure 1 : Distribution de la corpulence des adultes de 18-74 ans selon le sexe et la classe d'âge, étude Esteban (d'après le BEH, 13 juin 2017).....21
Figure 2 : Comparaison de la distribution de la corpulence des adultes selon le sexe, entre ENNS 2006 et Esteban 2015 (d'après le BEH, 13 juin 2017).....22
Figure 3 : Les différentes substances produites par les adipocytes (d'après l'article "Le tissu adipeux : un véritable organe endocrine" de la Revue Médicale Suisse de 2003) 36
Figure 4 : Illustration du vieillissement ovarien (d'après la présentation du Dr S. FRANTZ-BLANCPAIN "Evaluation de la réserve ovarienne").....40
Figure 5 : Impact du vieillissement ovarien sur la fertilité en fonction de l'âge (d'après la présentation du Dr S. FRANTZ-BLANCPAIN "Evaluation de la réserve ovarienne") 41
Figure 6 : L'appareil reproducteur féminin (d'après le page de l'Institut National du Cancer sur le cancer du col de l'utérus).....41
Figure 7 : Fonctionnement général de l'axe gonadotrope (d'après le cours "Physiologie de l'axe de la reproduction" du Dr Boullu)) 45
Figure 8 : Le déroulement du cycle menstruel (d'après la page "Le cycle menstruel" du CNGOF).....46
Figure 9 : Cercle physiopathologique liant l'obésité et le déficit androgénique (d'après « Testostérone plasmatique, obésité, syndrome métabolique » et diabète de G. Prévost)(118) 58
Figure 10 : Effets des régimes à haute énergie sur l'axe reproducteur masculin (d'après «High-energy diets : a threat for male fertility?" du Docteur Rato) 60
Figure 11 : Effets des régimes à haute énergie sur les testicules (d'après "High-energy diets : a threat for male fertility?" du Docteur Rato).....61
Figure 12 : Effets de la malnutrition et de l'obésité sur la spermatogenèse (d'après "Nutritional modifications in male infertility" du Docteur Giahi).....62
Figure 13 : Facteurs menant à la création de radicaux libres et leurs effets sur la fertilité féminine (d'après "The effects of oxidative stress on female reproduction : a review" du Docteur Agarwal).....73
Figure 14 : Relevé des facteurs nutritionnels associés positivement (en vert) et négativement (en orange) à la fertilité masculine (d'après "Dietary patterns, foods ans nutrients in male fertility parameters ans fecundability" du Docteur Salas-Huetos).....81
Figure 15 : Causes et conséquences d'une altération des rythmes biologiques (d'après "Horloges circadiennes et métabolisme" de Hélène DUEZ).....84
Figure 16 : Variation du stockage de graisses et des apports caloriques en fonction de la saison (d'après le cours de Chronobiologie du Docteur DUBOIS) 85
Figure 17 : Variation de l'activité sexuelle et de la fertilité au cours de l'année (d'après le cours de Chronobiologie du Docteur DUBOIS).....87
Figure 18 : Illustration de la saisonnalité des naissances en fonction des pays (d'après le cours de Chronobiologie du Docteur DUBOIS).....87

Liste des tableaux

Tableau I : Classification internationale du poids des sujets adultes en fonction de leur IMC selon l'OMS 17
Tableau II : Récapitulatif des syndromes génétiques d'obésité (d'après F. Fumeron, 2003) 26
Tableau III : Principales complications de l'obésité (d'après le chapitre 24 du livre Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques pour les ECN) 38
Tableau IV : Habitudes alimentaires à adopter pour favoriser l'ovulation (d'après l'étude Nurses' Health study II) 57
Tableau V : Liste non exhaustive de médicaments provoquant des troubles de la fertilité (d'après "Role of toxic factors in the fecundity of the couple" du Dr S. Alvarez) 63
Tableau VI : Tableau récapitulant les résultats de plusieurs études sur la qualité spermatique en fonction de l'exposition aux pesticides (d'après "Informations à donner au couple infécond" de P. Oger) 65

Introduction

L'Enquête nationale périnatale(1) a permis de noter quelques évolutions dans la population française grâce à deux enquêtes menées en 2010 et 2016 : les femmes ont des enfants de plus en plus tard, notamment parce que près de 55% des femmes ont un niveau d'études qui va au-delà du baccalauréat et veulent pouvoir mener une carrière professionnelle avant de donner naissance à un enfant. Et le pourcentage de femmes en surpoids ou obèses est en augmentation.

Il faut différencier deux notions : la fertilité, définie par « l'aptitude biologique à procréer », et la fécondité, correspondant au « nombre d'enfants par femme ». La fécondité est un paramètre démographique, permettant d'observer les changements sociétaux et l'impact des évènements politiques et sociaux. Depuis les années 1960-70, avec l'accès à la contraception, la fécondité a diminué dans de nombreux pays, dont la France. Les couples ont le pouvoir de choisir s'ils veulent avoir des enfants et quand. Ainsi, les femmes se sont mises à avoir des enfants plus tard, alors qu'on sait que la fertilité commence à baisser à partir de 30 ans. Or de plus en plus de couples subissent une infécondité involontaire : après un an de rapports sans contraception, ils n'arrivent pas à avoir d'enfants. La fertilité est importante à surveiller : il s'agit d'un indicateur de santé d'une population. Il a été observé dans plusieurs études une augmentation des délais à concevoir. Un couple sur cinq, tous problèmes confondus, auraient des problèmes d'infertilité(2). L'infertilité dans le couple concerne 15 à 25% des couples un an après le début des tentatives, et baisse à 8 à 11% au bout de deux ans(3). L'infertilité peut concerner un des deux membres du couple, être mixte, ou inexpliquée. Actuellement, les facteurs environnementaux, nos modes de vie, le stress, les problèmes de poids sont des facteurs majeurs impactant la fertilité du couple. De plus en plus de recherches s'effectuent pour mieux comprendre ces causes d'infertilité : des travaux sur les aspects génétiques et les facteurs environnementaux sont en cours(3).

C'est pourquoi, dans cette thèse, nous allons nous intéresser particulièrement aux problèmes de poids et aux habitudes de nos modes de vie qui peuvent impacter la fertilité du couple, afin de pouvoir prodiguer quelques conseils simples qui pourront augmenter les chances de ces couples à concevoir, afin de retarder l'emploi de traitements médicamenteux et de la procréation médicalement assistée, pour les couples ayant des problèmes non médicaux d'infertilité.

Nous aborderons d'abord les problèmes de surpoids et d'obésité, avec les différentes études épidémiologiques développées en France depuis quelques années, les conséquences de ces soucis de poids, sur la santé générale et la santé reproductive. Ensuite, nous verrons tous les types d'infertilité qui existent, puis les facteurs environnementaux et habitudes de vie qui peuvent exacerber les problèmes d'infertilité. Nous ferons un lien entre l'infertilité et les problèmes de poids chez l'homme et la femme, puis nous verrons quels conseils et régime alimentaire nous pouvons proposer aux couples pour mettre toutes les chances de leur côté pour avoir un enfant.

Partie 1 : Qu'appelle-t-on surpoids et obésité ? Quelles sont les habitudes de vie qui peuvent impacter notre santé ?

I. Définitions

L'obésité et le surpoids, sont définis par l'OMS comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé »(4), notamment une augmentation du risque cardio-vasculaire, un diabète de type 2 ou un cancer(5,6) ainsi qu'une réduction de l'espérance de vie(7). L'obésité est une maladie du monde moderne, suite aux évolutions des modes de vie, et résulte d'un « déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques » aboutissant à une augmentation importante du stockage de réserves dans les adipocytes(7).

D'après le dictionnaire Larousse, le surpoids est un synonyme de surcharge pondérale (8).

Le surpoids ou l'obésité d'une personne sont diagnostiqués à l'aide de l'indice de masse corporelle (IMC). Nous ne traiterons ici que le cas des adultes, les enfants et adolescents ayant des courbes de corpulence fournies par le PNNS(9) en fonction de l'âge et du sexe(10) pour diagnostiquer un surpoids. Chez les adultes, l'IMC, exprimé en kg/m², se calcule selon la formule suivante(4) :

$$IMC = \frac{poids\ (kg)}{[taille(m)]^2}$$

Après avoir effectué ce calcul, il faut interpréter le résultat en comparant la valeur obtenue au tableau officiel(11,12) :

Tableau I : Classification internationale du poids des sujets adultes en fonction de leur IMC selon l'OMS

Classification	BMI(kg/m²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Overweight	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Source: Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004.

En fonction de la valeur de l'IMC, nous pouvons ainsi savoir si la personne se trouve dans la moyenne normale, si elle est trop maigre, ou si elle est en surpoids, voire obèse :

- Une personne est qualifiée de « maigre » si son IMC est **inférieur à 18,50**
- Une personne ayant un poids qualifié de « normal » aura un IMC situé **entre 18,50 et 24,99** kg/m²
- Une personne en surpoids aura un IMC situé **entre 25,00 et 29,99** kg/m²
- Une personne obèse aura un IMC supérieur ou égal à 30,00 avec plusieurs sous-catégories d'obésité :
    - L'obésité de classe I, dite modérée : l'IMC est situé **entre 30,00 et 34,99** kg/m²

- L'obésité de classe II, dite sévère : l'IMC est situé **entre 35,00 et 39,99** kg/m²
- L'obésité de classe III, dite morbide : l'IMC est situé à une valeur **supérieure ou égale à 40 kg/m²**

Ces valeurs ont été déterminées en étudiant le poids de plusieurs populations, et sont indépendantes de l'âge et du sexe de la personne. Elles ne sont cependant pas applicables aux populations asiatiques, pour lesquelles le surpoids correspond à un IMC entre 23 et 24,9 kg/m² et l'obésité à partir de 25 kg/m²(13).

Cependant l'IMC n'est qu'une mesure de corpulence, elle ne renseigne que sur la répartition de la masse grasse et de la masse maigre(14). Cette définition ne prend pas en compte la répartition du tissu adipeux, or c'est de cette répartition dont dépendent la plupart des complications liées à l'obésité, notamment la plus importante, l'adiposité abdominale. Le tour de taille permet de mesurer cette adiposité abdominale, qui est associée à un risque accru de maladies cardio-vasculaires, métaboliques, d'insulino-résistance et de certains cancers.

II. Etudes épidémiologiques

Plusieurs études ont été effectuées depuis des années pour comprendre les enjeux liés à l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans le monde.

D'après les estimations de l'OMS en 2016 concernant la population *mondiale*(4) :

- Plus d'1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids, et parmi ces personnes 650 millions étaient obèses
- 13% de la population est obèse (hommes 11% et femmes 15%)
- 39% de la population est en surpoids (hommes 39% et femmes 40%)

L'obésité représente un enjeu de santé publique mondial. En effet, dans l'OCDE(15), plus de 20% des adultes et près de 17% des enfants sont obèses, et des projections faites pour l'année 2030 prévoient encore une augmentation de l'obésité. Les pays les plus touchés sont la Hongrie, la Nouvelle-Zélande, les Etats-Unis et le Mexique, avec une proportion allant respectivement de 30 à 38,2% d'obèses dans leur population.

1. Le PNNS

Le PNNS (Programme National Nutrition Santé) a été lancé en France en janvier 2001 par le Ministère de la Santé(16). Il a fait l'objet de trois plans(17) pour améliorer la santé de la population française en agissant sur la nutrition :

- PNNS 1 : 2001 - 2005
- PNNS 2 : 2006 - 2010
- PNNS 3 : 2011 – 2015

Ces plans ont été mis en œuvre à l'échelle nationale et locale, à l'aide de plusieurs acteurs : les professionnels de santé, de l'éducation, de l'activité physique, du social, divers élus et bénévoles. Ceux-ci ont contribué aux grandes campagnes de communication à l'aide d'affiches, de spots, de slogans accrocheurs et faciles à mémoriser comme « manger cinq fruits et légumes par jour » ou encore « consommer trois produits laitiers par jour »(18).

Plusieurs objectifs(17) de santé publique ont été définis dans ces différents plans, différents en fonction de l'âge (les problématiques n'étant pas exactement les mêmes chez les enfants, mais nous traiterons ici uniquement des adultes) :

- Modifications de la consommation alimentaire
    - En augmentant la consommation de légumes et de fruits
    - En réduisant les apports de sel
    - En réduisant la consommation d'alcool
    - En modifiant la répartition glucides/lipides/protides
    - En augmentant la consommation de fibres
    - En augmentant la consommation de calcium chez les sujets à risque de développer une carence en vitamine D

- Modifications de paramètres biologiques et de marqueurs nutritionnels
    - Par la réduction de l'hypercholestérolémie, en modifiant le taux de LDL-cholestérol
    - Par la réduction de la moyenne de pression artérielle systolique
    - Par la diminution de la prévalence de l'obésité et du surpoids chez l'adulte de l'ordre de 20%

- Modifications de l'hygiène de vie en luttant contre la sédentarité grâce à l'augmentation de l'activité physique

a) L'ENNS

Les objectifs et repères précédemment cités ont été appliqués lors de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) en 2006 – 2007(19) : mais en plus de décrire l'activité physique, l'état nutritionnel et les consommations alimentaires d'un groupe de Français (adultes de 18 à 74 ans et enfants de 3 à 17 ans), elle a étudié la prévalence des maladies cardio-vasculaires et métaboliques liées à l'alimentation, les facteurs de risque et la prise en charge globale (médicamenteuse et nutritionnelle). Mais ce qui a été ajouté, c'est la description de l'exposition à certains pesticides et métaux lourds.

L'échantillon audité pour l'enquête alimentaire (20) s'est rendu à trois entretiens répartis sur deux semaines. Pendant ces entretiens, les personnes ont décrit les différentes consommations effectuées la veille, en évaluant aussi les quantités. Pour compléter ces questionnaires, ils ont dû se soumettre à un bilan clinique et biologique, où les mesures de leur poids, de leur taille, de leur tension artérielle, de leur tour de taille et de hanches ont été effectuées, ainsi que des analyses sanguines (paramètres biologiques tels que le cholestérol, les triglycérides, la glycémie, ...). L'activité physique a aussi été renseignée.

Dans cette étude, 49% des adultes sont en surpoids (57% des hommes et 41% des femmes), et parmi eux, 17% sont obèses (16% des hommes et 18% des femmes). Cette obésité vient s'ajouter à une prévalence de 31% concernant l'hypertension artérielle chez les adultes, et 44% de dyslipidémies, tous sexes confondus.

Une autre constatation est importante à considérer : 3% des femmes en âge de procréer ont une anémie ferriprive, et 13,5% des femmes de cette catégorie n'ont pas de réserve en fer, la ferritine sérique étant inférieure à 15µg/L. Et 6,8% de ces femmes ont un risque de développer

une carence en folates, ce qui pourrait engendrer des malformations par anomalie de fermeture du tube neural, qui s'effectue pendant les premiers mois de la grossesse. C'est pourquoi il faudra traiter les femmes en âge de procréer encore un peu différemment, en supplémentant celles qui ont un désir de grossesse en fer et en vitamine B9.

L'objectif du PNNS est également de promouvoir l'activité physique. Il a été observé que près de 63% des adultes pratiquent une activité physique d'au moins 30 minutes d'intensité moyenne. Mais la sédentarité est un problème important dans notre société moderne, car 53% des adultes passent au moins trois heures, voire plus, devant un écran (télévision, jeux vidéo et ordinateurs confondus).

Cependant, les conclusions de cette étude montrent qu'il existe des inégalités sociales car il y a toujours une partie de la population qui ne respecte pas les recommandations. Il faut se demander s'il s'agit d'une volonté simple ou d'un manque de moyens permettant de se nourrir correctement, les produits ultra-transformés, gras et sucrés étant souvent moins chers que les produits sains de base, les fruits et les légumes.

b) Le Plan Obésité

Le Président Nicolas Sarkozy, par le biais du Ministère de la Santé, a lancé le Plan Obésité(21) entre 2010 et 2013 à la suite du PNNS, dans la volonté de prévenir l'obésité et d'améliorer sa prise en charge. Ce plan s'organise sur trois axes :

- La recherche par des études épidémiologiques et des moyens donnés pour les recherches sur l'obésité
- La prévention en facilitant la réalisation des recommandations du PNNS, à l'école, dans les cantines,
- L'organisation des soins en organisant des dépistages, en formant les professionnels de santé et en améliorant l'accessibilité aux soins

Ainsi, les priorités de ce plan étaient :

- L'amélioration de l'offre de soins et promotion du dépistage chez l'enfant et l'adulte
- La mobilisation des partenaires de la prévention, en agissant sur l'environnement et en promouvant l'activité physique
- La prise en compte des situations de vulnérabilité et lutte contre les discriminations
- Les investissements dans le domaine de la recherche

Chaque priorité a permis la mise en place de mesures décrites dans le rapport, avec l'aide des différents Ministères, des agences de santé, des professionnels de santé, de l'Education nationale, etc.

c) L'étude Esteban 2015

En 2011, le PNNS a été prolongé par un troisième PNNS dans le but de recueillir les mêmes données que dans l'ENNS précédemment cité, afin de comparer ces données aux précédentes et évaluer l'état de santé en France. C'est alors que Santé Publique France a décidé de mettre en place l'étude Esteban, signifiant « Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition »(22)

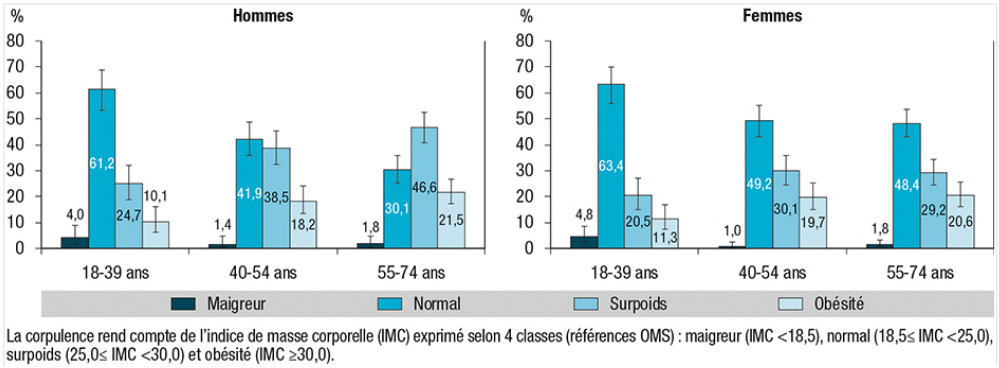
Cette étude faisant suite à l'ENNS de 2006, les populations étudiées restent quasiment identiques, à savoir les enfants entre 6 et 17 ans (l'ENNS incluait les enfants à partir de 3 ans) et les adultes entre 18 et 74 ans(23), ainsi que les critères étudiés et la méthode utilisée(24). Les candidats sont tirés au sort et contactés par téléphone, puis ils doivent répondre à une enquête alimentaire à l'aide d'un questionnaire, soit sur En ligne soit au téléphone par une diététicienne, sur leurs apports en aliments et boissons sur les dernières 24 heures, à raison de trois fois sur une période de trois semaines. Ensuite sur volontariat, les personnes interrogées fournissent leur numéro de sécurité sociale à l'InVS qui étudiera les différents médicaments, hospitalisations et soins effectués sur les trois dernières années. Enfin, pour avoir des données biologiques, un examen de santé est réalisé dans un centre d'examen choisi parmi une liste, participant à l'étude. Cette étude ne mobilise les participants que deux mois.

L'examen de santé a permis de recueillir des données :

- La taille, le poids, la mesure des tours de taille et de hanche
- La pression artérielle
- L'état de santé général et les antécédents médicaux
- Grâce à des prélèvements de sang, d'urine et de cheveux : paramètres biologiques et nutritionnels classiques (taux de fer, cholestérolémie, glycémie à jeun, numération de la formule sanguine, taux de folates, etc), et des biomarqueurs environnementaux permettant d'évaluer l'impact des pesticides et des polluants sur la santé (métaux, pesticides, phtalates, bisphénol A, hydrocarbures aromatiques polycyliques, composés organiques volatils, etc)

Les conclusions(17) (25) de cette étude sont qu'en 2015 chez la population adulte :

- 53,9% des hommes et 44,2% des femmes sont en surpoids ou obèses, avec une prévalence augmentant avec l'âge, mais se stabilisant à partir de 40 ans chez les femmes
- L'IMC moyen des adultes est de 25,8 kg/m², celui des hommes de 26,0 et celui des femmes de 25,7
- La prévalence de l'obésité est de 17,2%, hommes et femmes confondus, mais est deux fois plus élevée chez les 55-74 ans que chez les 18-39 ans
- Les trois quarts des personnes dites en obésité présentent une obésité modérée, c'est-à-dire avec un IMC entre 30 et 35.

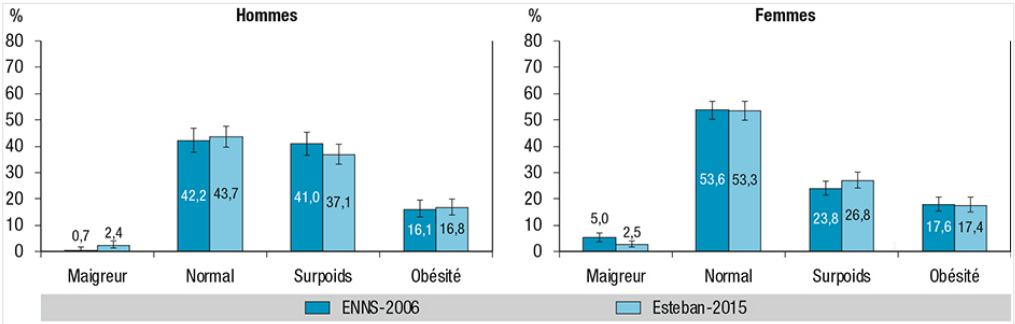


La corpulence rend compte de l'indice de masse corporelle (IMC) exprimé selon 4 classes (références OMS) : maigreur (IMC <18,5), normal (18,5≤ IMC <25,0), surpoids (25,0≤ IMC <30,0) et obésité (IMC ≥30,0).

Figure 1 : Distribution de la corpulence des adultes de 18-74 ans selon le sexe et la classe d'âge, étude Esteban (d'après le BEH, 13 juin 2017)

L'étude Esteban a permis de faire une comparaison(17) de l'évolution de la corpulence de la population française en 10 ans, par rapport aux conclusions de l'ENNS de 2006. Ainsi, les prévalence du surpoids et de l'obésité sont restés stables, les valeurs étant respectivement de 49% et de 17% dans les deux études(25). L'IMC moyen des adultes est resté sensiblement le même, passant de 25,6 en 2006 à 25,8 en 2015. On note cependant une légère tendance à la diminution de la prévalence du surpoids quel que soit l'âge. Cependant chez les femmes entre 40 et 54 ans, cette prévalence a augmenté de 21% en 10 ans, et elle a diminué de 24% chez les femmes entre 55 et 74 ans.

Figure 2 : Distribution de la corpulence des adultes de 18-74 ans selon le sexe. Comparaison entre ENNS-2006 et Esteban-2015, France



La corpulence rend compte de l'indice de masse corporelle (IMC) exprimé selon 4 classes (références OMS) : maigreur (IMC <18,5), normal (18,5≤ IMC <25,0), surpoids (25,0≤ IMC <30,0) et obésité (IMC ≥30,0).

Figure 2 : Comparaison de la distribution de la corpulence des adultes selon le sexe, entre ENNS 2006 et Esteban 2015 (d'après le BEH, 13 juin 2017)

Cette étude permet d'établir qu'il y a une stabilisation du surpoids et de l'obésité en France sur 10 ans, malgré une prévalence assez élevée. C'est une tendance qui se confirme également dans certains pays comme l'Irlande, le Royaume-Uni, le Japon alors que d'autres pays comme les Etats-Unis voient cette tendance augmenter encore.

2. L'étude SU.VI.MAX

SU.VI.MAX signifie SUpplémentation en VItamines et Minéraux AntioXydants. C'est une étude menée en deux éditions complémentaires : SU.VI.MAX 1 de 1994 à 2002 et SU.VI.MAX 2 de 2007 à 2009.

a) SU.VI.MAX 1

SU.VI.MAX 1(26) a eu pour objectif de voir si l'apport journalier à doses nutritionnelles de micronutriments antioxydants a un impact sur l'incidence des pathologies vasculaires ischémiques, sur celle des cancers et sur la mortalité. Elle a permis de constituer une bande de données sur l'alimentation et la santé des adultes français.

Cette étude de cohorte s'est déroulée en double aveugle. Les participants ont été divisés en deux groupes égaux, l'un étant complémenté en micronutriments antioxydants, et l'autre prenant un placebo. Ils ont été suivis sur huit années.

L'apport en minéraux antioxydants(27) reçu par les participants est composé de 120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 6 mg de bêta-carotène, 100 µg de sélénium et 20 mg de

zinc. Il est important de souligner que ces doses sont des doses nutritionnelles, et non des doses pharmacologiques, car des études(27) ont montré que des doses trop élevées d'antioxydants ont un effet inverse pro-oxydant favorisant certains cancers. Ces doses nutritionnelles sont atteignables avec un régime alimentaire sain, riche en fruits et légumes.

Les résultats(28) (27) de cette étude ont démontré que :

- Sur la mortalité :
    - Il y a une incidence sur la mortalité, uniquement chez les hommes (40 décès dans le groupe supplémenté contre 63 dans le groupe placebo). Chez les femmes, il y a eu 36 décès dans le groupe supplémenté contre 35 dans le groupe placebo.
- Sur les maladies cardiovasculaires ischémiques :
    - Il n'y a aucune incidence, quel que soit le sexe (134 cardiopathies ischémiques dans le groupe supplémenté contre 137 dans le groupe placebo)

Ces résultats s'expliquent car les femmes consomment plus de fruits et légumes que les hommes, ce qui permettrait un rapport adéquat en anti-oxydants (notamment en bêta-carotène et en vitamine C).

b) SU.VI.MAX 2

SU.VI.MAX 2 est la suite de l'étude précédente, mais celle-ci cherche à étudier la relation entre les apports nutritionnels (les différentes vitamines et oligo-éléments antioxydants et non antioxydants, les acides gras polyinsaturés comme les omégas 3, etc), les comportements alimentaires et la qualité globale du vieillissement, ainsi que les pathologies liées au vieillissement comme les cancers, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, la cataracte, la DMLA, les problèmes d'audition, etc(26).

Les résultats de cette étude(29) sont que durant cette période 2007-2009 :

- 39,7% des hommes et 34,1% des femmes ont vieilli en bonne santé
- A nouveau, on retrouve une différence entre les hommes et les femmes par rapport aux effets d'un régime alimentaire riche en antioxydants
    - Chez les femmes, il n'a été établi aucun lien entre la supplémentation et le vieillissement en bonne santé
    - Chez les hommes, cette supplémentation permet d'aboutir à une plus grande probabilité de vieillir en bonne santé
- Le statut en vitamine C et en zinc s'est amélioré chez les personnes présentant un statut initial bas, car ils consomment moins de 5 fruits et légumes

Une étude(30) menée par d'autres auteurs suite à l'étude SU.VI.MAX a permis de suggérer qu'en adoptant une « diète méditerranéenne », (c'est-à-dire un régime riche en fruits, légumes, fruits à coque, poissons, acides gras mono-insaturés et pauvre en produits laitiers, viande, alcool, acides gras saturés), surtout vers le « milieu de vie » permettrait de vieillir en bonne santé.

3. L'étude ObEPI

ObEPI 2012(31) est la sixième édition d'une enquête qui a débuté en 1997. Toutes ces éditions ont pour objectif de faire une photographie de la situation française et régionale concernant :

- La prévalence du surpoids et de l'obésité chez les adultes de 18 ans et plus et son évolution depuis 1997
- La prévalence des facteurs de risques cardio-vasculaires en fonction de l'IMC et son évolution
- « La situation spécifique des personnes âgées de plus de 65 ans
- Le lien entre la perception individuelle de la situation financière et le statut pondéral »

Plusieurs bilans(32) peuvent être tirés de cette étude en comparant toutes les données depuis la création d'ObEPI :

- L'IMC moyen est passé de 24,3 en 1997 à 25,4 en 2012. Il augmente avec l'âge : les 28-24 ans ont un IMC moyen de 22,4 et les plus de 65 ans un IMC moyen de 26,5
- Le poids moyen des Français a augmenté de 3,6kg en 15 ans
- Avec l'âge, le tour de taille augmente. Tous sexes et âges confondus, il est passé de 85,2 cm en 1997 à 90,5 cm en 2012
- La proportion de Français ne souffrant pas de surpoids a diminué, passant de 62% en 1997 à 53% en 2012. La prévalence de l'obésité morbide (classe III) a augmenté, passant de 0,3% en 1997 à 1,2% en 2012
- La proportion d'obèses est plus importante chez les plus de 65 ans (18,7%) que chez les 18 ans et plus (15,0%). Et chez les 65 ans et plus, plus d'hommes sont en surpoids que les femmes
- La prévalence de l'obésité augmente avec l'âge, elle est plus élevée chez les femmes (15,7%) que chez les hommes (14,3%). Chez les femmes, toutes les catégories d'âge sont concernées par cette augmentation, alors qu'elle ne concerne les hommes qu'à partir de 25 ans. Mais à partir de la cinquantaine, à l'âge de la ménopause, hommes et femmes sont égaux en pourcentage.
- Depuis 1997, on observe un rapport inversement proportionnel entre la prévalence de l'obésité et le niveau de revenus du foyer. Il existe plusieurs disparités régionales, avec un gradient Nord-Sud et Est-Ouest, le Nord et l'Est étant plus touchés par l'obésité
- Au niveau des maladies cardio-vasculaires et métaboliques : en cas d'obésité, la prévalence de souffrir des trois facteurs de risque (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et diabète) est 14 fois plus élevée. Elle l'est 5 fois plus en cas de surpoids

4. Conclusion

En résumé, on constate que la population française continue à prendre du poids, comme tous les pays industrialisés, avec un mode de vie de plus en plus sédentaire, la nourriture équilibrée étant plus chère que les produits gras et sucrés, qui sont plus faciles d'utilisation. Cependant, il y a une prise de conscience du problème et cette tendance tend à décélérer doucement. Il faudra attendre les prochaines études pour voir se confirmer ce phénomène. La sensibilisation doit se faire dès l'enfance, grâce à l'éducation des parents et au discours du monde éducatif et médical. Les adultes, qu'ils soient dans la vie professionnelle ou à domicile, doivent favoriser

l'activité physique, les sports même « doux » étant en plein essor pour toutes les catégories d'âge. Les revenus des familles constituent un facteur important, les plus modestes étant le plus souvent celles où le surpoids et l'obésité se manifestent : ces familles ont tendance à privilégier les aliments plus calorigènes, plus industrialisés, moins coûteux que les fruits et les légumes.

III. Etiologies de l'obésité

L'obésité résulte de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux.

1. Les obésités génétiques

Elles sont dues à des mutations de gènes(13), et apparaissent très tôt dès les premières années de vie dans l'enfance :

- 2,5 à 5% des obésités sévères sont causées par des mutations des gènes codant le récepteur à la mélanocortine de type 4 (MC4R) ou obésité monogénique : le « déficit en récepteur de la mélanocortine 4 »(33).
    - Elle touche 2 à 3% des obésités infantiles(34) et 0,5 à 1% des adultes obèses
    - C'est une maladie avec une transmission autosomique dominante
    - Elle se traduit par une obésité sévère, une augmentation de la masse corporelle maigre et de la masse grasse ainsi que de la densité osseuse, associée à une hyperinsulinémie et une hyperphagie débutant dans les premiers mois de vie(35)
    - La protéine MC4R est un récepteur couplé aux protéines G : ce récepteur joue un rôle clé dans le contrôle hypothalamique de la prise alimentaire en contrôlant la voie de signalisation leptine-mélanocortine, la leptine étant l'hormone de satiété. En situation non pathologique, l'activation de MC4R permet le maintien de l'homéostasie énergétique et la suppression de la prise alimentaire. Lors d'une mutation de MC4R, la fonction de la protéine est diminuée, l'inhibition de la leptine entraine une hyperphagie.
- D'autres mutations bien plus rares, comme celles des gènes codant la leptine et ses récepteurs au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus(36), ou encore de la mutation de la POMC (opiomélanocortine) qui permet la production de la mélanocortine, conduisent par la suite à des tableaux cliniques plus graves

L'obésité génétique peut également être envisagée pour un adulte dont l'obésité a démarré dans les 24 premiers mois de sa vie, associée à des troubles du comportement alimentaire (compulsions)

Tableau II : Récapitulatif des syndromes génétiques d'obésité (d'après F. Fumeron, 2003)(37)

Syndrome d'obésité	**Gène**	**Localisation chromosome**	**Fonction du gène**	**Principales caractéristiques cliniques supplémentaires**
Défaut de leptine	*LEP*	7q31.3	Leptine, hormone de la satiété produite par les adipocytes	Hypogonadisme, infections fréquentes, leptine sérique non détectable
Défaut du récepteur de la leptine	*LEPR*	1p31	Récepteur de la leptine	Hypogonadisme
Défaut de POMC	*POMC*	2p23.3	Pro-opiomélanocortine, précurseur de neuropeptides dont l'α-MSH à action anorexigène, β-endorphine, ACTH	Peau très claire et cheveux roux (quand origine européenne), déficit isolé en ACTH
Défaut de PCSK1/3	*PCSK1*	5q15	Maturation de propeptides, dont la POMC	Hypoglycémie postprandiale, hypogonadisme, proinsuline plasmatique élevée
Défaut de MC4R	*MC4R*	18q22	Récepteurs de α-MSH et β-MSH	Croissance accélérée, haute taille
Défaut de SIM1	*SIM1*	6q16.3-q21	Facteur de transcription nécessaire au développement de l'hypothalamus	Large spectre de retards de développement
Défaut de BDNF (dans un sous-groupe de patients atteints du syndrome de Wilms)	*BDNF*	11p12-p14	La délétion de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) est associée à l'obésité	Développement retardé, hyperactivité, troubles de mémoire et de sensation de douleur
Défaut de TrkB	*NTRK2*	9q22.1	Récepteur du BDNF et de la neurotrophine 5 (NTF5)	Développement retardé, hyperactivité, troubles de mémoire et de sensation de douleur
Syndrome de Bardet-Biedl	*BBS1-16*	Nombreuses localisations différentes	Au moins 12 gènes identifiés, dont la plupart affectent la fonction du cil primaire, impliqués dans la signalisation de la leptine	Polydactylie, dystrophie rétinale, hypogonadisme, anomalies rénales, développement retardé
Syndrome de Prader-Willi	--	15q11-q13	Locus soumis à empreinte sur le chromosome 15, incluant le cluster de gènes des snoRNA (petits ARN nucléolaires)	Hypotonie, petite taille, hypogonadisme hypogonadotrope

Ostéodystrophie héréditaire d'Albright (pseudohypoparathyroïdisme)	*GNAS1*	20q13.32	Code pour la sous-unité α de la protéine Gs, la transmission maternelle des mutations est nécessaire pour l'obésité	Petite taille, défauts squelettiques, résistance multihormone
Syndrome d'Alström	*ALMS1*	2p13.1	Trouble de la fonction ciliaire	Photophobie, nystagmus, troubles visuels, surdité, insulinorésistance sévère
Délétion au chromosome 16p11	*SH2B1*	16p11.2	Les délétions 16p11.2 recouvrent de nombreux gènes mais incluent toujours *SH2B1 (SH2B adaptor protein 1)*, rôle au niveau du système nerveux dans l'homéostasie énergétique, et la signalisation de la leptine et de l'insuline	Déficits cognitifs, insulinorésistance sévère

2. Les obésités « communes »

La plupart des patients souffrant d'obésité ont en commun plusieurs facteurs individuels et environnementaux.

L'INSEE a réalisé l'étude « Emploi du temps 2010 »(38,39) entre septembre 2009 et septembre 2010 afin de connaitre les habitudes des Français, semaine et week-end confondus. L'étude a ainsi pu mettre en lumière les changements d'habitudes, notamment alimentaires : la consommation de plats préparés a augmenté, au détriment des produits frais, le temps consacré à cuisiner a diminué. Les jeunes grignotent plus en dehors des repas, le temps passé à manger devant la télévision a augmenté, or il est positivement corrélé au risque de développer une obésité puisque c'est un indicateur de sédentarité. Cependant, il faut noter qu'il reste des bons points liés à notre culture : les Français restent attachés à réaliser trois repas par jour, à des horaires stables, et le temps passé à table a augmenté car les repas partagés sont considérés comme des moments agréables.

Cette étude confirme le lien de causalité entre les facteurs alimentaires et la prise de poids pouvant amener à souffrir d'obésité(39) :

- Les grignotages et les prises alimentaires liées aux émotions, qui sont souvent riches en graisses et en sucres
- Les prises alimentaires devant les écrans (télévision, ordinateur)
- Un déséquilibre des rythmes alimentaires, notamment la suppression d'un repas ou le raccourcissement de celui-ci, ou lors de travail de nuit ou posté
- La sédentarité

La prise de certaines classes médicamenteuses(13) peut entraîner une prise de poids des patients :

- Les antipsychotiques, surtout les atypiques comme la clozapine et l'olanzapine
- Les glucocorticoïdes
- Les antidépresseurs
- Les antiépileptiques comme le valproate de sodium
- Les antidiabétiques comme l'insuline

D'autres facteurs peuvent être à l'origine d'une augmentation pondérale(39) :

- Le stress et l'anxiété
- L'arrêt du tabac
- Le manque de sommeil (qui entraine une diminution de la leptine, l'hormone de la satiété, ainsi que de la mélatonine, et une augmentation de la ghréline, l'hormone sécrétée par l'estomac pour stimuler l'appétit)(40)
- La dépression
- Une situation familiale ou professionnelle difficile
- Les régimes alimentaires trop restrictifs
- L'environnement : l'exposition à certains pesticides(41), l'évolution technologique, les aménagements urbains, etc
- La composition de la flore intestinale : le microbiote des sujets obèses est différent de celui des sujets minces. Les connaissances actuelles sont encore minces, mais permettent de dire que c'est un ensemble de facteurs environnementaux et génétiques

qui contribue au microbiote d'un individu, qui favorisera ou non le développement d'une obésité(42).

3. Les obésités secondaires

Les obésités hypothalamiques sont rares, sont dues à des lésions au niveau de la région de l'hypothalamus qui vont altérer ou détruire les régions du cerveau contrôlant la régulation de la prise alimentaire et la dépense d'énergie. Ces lésions peuvent être de plusieurs natures(43) :

- Tumorales (métastases, méningiomes, etc)
- Infiltratives (sarcoïdose, histiocytose)
- Iatrogènes (radiothérapie ou chirurgie notamment)

Certains facteurs hormonaux sont aussi la cause d'une prise de poids :

- L'hypothyroïdie(44) : les principaux symptômes sont dus à un ralentissement du métabolisme entrainant une asthénie, de la somnolence, une frilosité, une bradycardie et une prise de poids.
- Les variations hormonales chez les femmes(45) : la puberté, le syndrome prémenstruel, la grossesse, la ménopause. La progestérone a un effet thermogène pour augmenter la température corporelle, augmentant la dépense énergétique, engendrant donc l'envie de manger.
- L'hypercortisolisme ou syndrome de Cushing(13) : les signes principaux sont une obésité facio-tronculaire, des signes d'hyper-catabolisme(46) (peau fine, vergetures violines, ecchymoses, faiblesse musculaire avec amyotrophie, ostéoporose inexpliquée) ainsi que des signes moins typiques comme l'asthénie, une intolérance au glucose, une hypertension artérielle, de l'acné, etc.

IV. Physiopathologie de l'obésité et métabolisme des lipides

1. Les lipides et le cholestérol

Les lipides sont des corps gras organiques(47). Ils tiennent des rôles biologiques primordiaux(48) :

- Ils sont les précurseurs des stéroïdes, des vitamines liposolubles (A, D, E, K) et des eicosanoïdes (dont les prostaglandines)
- Ce sont aussi des macronutriments très énergétiques (1g de lipides apporte 9 kcalories). Certains sont dits indispensables à l'organisme : l'acide alpha-linolénique (ω3), l'acide linoléique (ω6) et l'acide linolénique (ω9), ils doivent être apportés par l'alimentation car ils ne sont pas synthétisés par le corps humain.
    - On retrouve les ω9 (acides gras monoinsaturés) dans les huiles d'olive, arachide, colza, sésame, et dans les noix
    - Les ω3 et les ω6 sont des acides gras polyinsaturés. Les ω3 sont retrouvés dans les huiles suivantes : noix, soja, maïs, carthame, pépin de raisin, lin, mais aussi dans les produits végétaux, dans les crustacés, les coquillages, les poissons gras ou encore l'huile de foie de morue. Les ω6 eux sont trouvés dans les huiles d'olive, colza, soja, noix, germe de blé, sésame, …

- Ils entrent dans la composition de la membrane composée de lipides, les bicouches lipidiques, afin de faire barrière aux molécules hydrophiles polaires circulantes. Cette membrane est composée(49) de :
    - Lipides
        - Phospholipides (sphingomyélines et glycérophospholipides) : pour assurer l'imperméabilité à certaines molécules (les molécules hydrosolubles)
        - Cholestérol : pour assurer la fluidité membranaire
        - Glycolipides : également pour la fluidité
    - Protéines : elles ont des fonctions spécifiques car ce sont les récepteurs, les enzymes, les protéines de transport, les protéines structurales
    - Glucides : quand ils sont associés aux protéines ils forment des glycoprotéines, et quand ils sont associés aux lipides ils forment des glycolipides

<u>Le transport des lipides dans le sang circulant</u>

Le cholestérol circule dans le sang, via des transporteurs plasmatiques : les lipoprotéines. La cholestérolémie totale varie selon l'âge, le sexe et l'alimentation de l'individu. Elle est régulée notamment par les hormones thyroïdiennes (accélération de la synthèse du cholestérol et de son catabolisme, abaissant la cholestérolémie), et par les hormones sexuelles (les œstrogènes sont hypocholestérolémiants et les androgènes sont hypercholestérolémiants)(50).

Le cholestérol, les triglycérides et les phospholipides sont transportés dans le plasma par des lipoprotéines. Le cholestérol y est soit sous forme libre, soit sous forme estérifiée (en majorité).

Dans l'intestin, durant la période postprandiale, il y a formation de chylomicrons à partir des acides gras exogènes apportés par les triglycérides alimentaires, en présence d'apoprotéine B. Ces chylomicrons servent à transporter ces derniers aux tissus utilisant de l'énergie comme les muscles, et aux tissus de stockage comme le tissu adipeux. Dans le chylomicron, les acides gras sont reconstitués en triglycérides. Les chylomicrons sont catabolisés par la lipoprotéine-lipase (LPL) en présence d'apoprotéine C2 (son co-facteur), transformant les triglycérides en glycérol et acides gras libres. Cette réaction entraine une perte des apoprotéines C, phospholipides et cholestérol libre, qui vont rejoindre les HDL, des lipoprotéines, circulantes ou permettre la synthèse de nouveaux HDL. Une protéine résiduelle, le « remnant », est formée par cette réaction, riche en esters de cholestérol et en apoprotéine B. Il est fixé sur les récepteurs Apo E dans le foie, où les triglycérides-lipases et la cholestérol-estérase le dégradent.

Physiologiquement, les lipoprotéines plasmatiques entrent dans la paroi artérielle, et les chylomicrons, les VLDL, les IDL et les LDL sont captées par les cellules musculaires lisses de la paroi. Le cholestérol estérifié y est alors hydrolysé, générant du cholestérol libre, qui est soit capté par les membranes plasmiques, soit ré-estérifié et stocké. Les HDL ont pour rôle de capter ce cholestérol libre des membranes, pour le transporter à nouveau vers le foie (transport *« reverse »* du cholestérol), ce qui leur confère un rôle protecteur vis-à-vis du risque cardiovasculaire.

Les plaques d'athérome(50) sont générées par une accumulation de graisses intra- et extracellulaires, notamment du cholestérol estérifié, à la jonction de l'intima et du média des

artères de moyen et gros calibre, accompagnées de tissu fibreux dur pour entourer le cœur lipidique(51). Ainsi, l'excès de cholestérol estérifié dans les cellules peut s'expliquer par plusieurs phénomènes :

- Un excès de pénétration dans la paroi artérielle, dû notamment à une concentration trop élevée en LDL-cholestérol plasmatique
- Une diminution des HDL, générant une épuration insuffisante
- Ou un trouble enzymatique au niveau des cellules musculaires lisses

2. Le tissu adipeux

Le tissu adipeux est un composant du tissu conjonctif lâche(52) réparti dans tout l'organisme. Il est constitué d'adipocytes (ou cellules adipeuses) séparés par une couche mince matrice extracellulaire. Cette matrice contient des fibres de collagène et de nombreux vaisseaux. Il existe deux types d'adipocytes : les adipocytes blancs qui se trouvent dans le tissu adipeux blanc (ou graisse blanche) et les adipocytes bruns qui se trouvent dans le tissu adipeux brun (ou graisse brune). Ce sont des réservoirs d'énergie.

a) Le tissu adipeux blanc

C'est un tissu uniloculaire(53), c'est-à-dire que chaque cellule ne referme qu'une seule vacuole remplie de lipides. Chez l'Homme, c'est un des organes les plus volumineux du corps humain, formant ainsi la réserve énergétique la plus importante de l'organisme(54) en représentant 15 à 20% du poids total de l'adulte (notamment chez l'homme et jusqu'à 25% chez la femme).

Il est réparti au niveau de l'hypoderme (il a une fonction de régulation thermique), mais principalement :

- Au niveau sous-cutané (prédomine dans la nuque et les épaules chez les hommes adultes, au niveau de la poitrine, des hanches, des fesses et des cuisses chez la femme adulte)
- Au niveau de la région rétro-péritonéale, et viscérale (mésentère et épiploon).

Ce sont des régions où se situent les réserves énergétiques et qui sont susceptibles d'être modelées avec un régime alimentaire. En revanche, les régions telles que les orbites, les paumes des mains et faces palmaires des doigts, ainsi que les plantes des pieds et la face palmaire des orteils, servent de soutien et de protection par rapport à des coups, elles ne sont pas sensibles à un régime.

Les adipocytes blancs sont des cellules sphériques, d'une moyenne de 100 µm de diamètre (mais peut varier de 10 à 150 µm) qui permettent la synthèse (la lipogenèse), le stockage et la mobilisation des triglycérides par la lipolyse. Ce stockage se fait grâce aux gouttelettes lipidiques, qui sont les vacuoles remplissant les adipocytes. Ces gouttelettes ont une membrane permettant l'accumulation dans le cytoplasme de molécules hydrophobes, les triglycérides, grâce à une couche de phospholipides. Cette vacuole contient donc à 95% des triglycérides, mais également des acides gras libres et des pigments caroténoïdes responsables de la couleur jaune de la graisse. Les gouttelettes aplatissent le noyau et le repoussent avec le cytoplasme en périphérie de la cellule. Les adipocytes sont groupés en lobules, prenant une forme polyédrique lorsqu'ils sont mis les uns à côté des autres.

La variation de taille de l'adipocyte engendre la sécrétion de protéines différentes, cela signifie qu'il doit exister un système de détection du stock de lipides dans la cellule. Parmi elles, la périlipine est une protéine faisant l'objet de plusieurs études, car elle a un rôle dans l'intégrité et le remaniement de la gouttelette.

b) Le tissu adipeux brun

C'est un tissu multiloculaire(53) contenant majoritairement des adipocytes bruns, de nombreuses petites vacuoles lipidiques, d'où le terme « multiloculaire », et de très nombreuses mitochondries(55). Les adipocytes permettent la thermogenèse lors de situations physiologiques particulières, en oxydant rapidement les acides gras grâce à l'activité mitochondriale, produisant ainsi de la chaleur(56) – ils peuvent effectuer la lipolyse et la lipogenèse. Le tissu adipeux brun(56) est principalement localisé dans les régions péri-aortiques, péri-rénales, péricardiques, inter-scapulaires, les creux axillaires et entre les muscles du cou. Il est innervé (par le système sympathique) et alimenté par des vaisseaux. La noradrénaline est le neuromédiateur contrôlant les adipocytes bruns, activant la thermogenèse grâce à des récepteurs adrénergiques bêta3. Cette innervation est contrôlée par le système nerveux central, au niveau de la région ventro-médiale de l'hypothalamus.

C'est un tissu présent uniquement chez les mammifères, notamment les animaux en hibernation et pendant la période fœtale et chez les nouveau-nés. Selon quelques études, le tissu adipeux brun serait également présent chez l'adulte, en faible quantité (on en trouve plus chez les habitants de régions très froides). La thermogenèse de repos(56) correspond au maintien d'une température corporelle de 37°C grâce à des réactions métaboliques libérant de la chaleur. Les mammifères sont homéothermes (à sang chaud)(57), c'est-à-dire que la température corporelle est toujours constante, quelle que soit la température extérieure.

Le tissu adipeux met rapidement en place son activité thermogénique lors d'expositions à des températures extrêmes grâce à un processus de stockage d'énergie lié à l'ingestion puis à la digestion des aliments, l'absorption et le stockage des nutriments. Les mitochondries des adipocytes bruns possèdent une respiration spontanément découplée, non contrôlée par l'ADP(56). Cela signifie que ces dernières ne synthétisent pas d'ATP et l'énergie des réactions d'oxydation des acides gras permet la production de chaleur. Cela ne serait pas possible sans la présence de la protéine découplante UCP1 (*Uncoupling Protein*), suivant ainsi les besoins « thermogéniques » de l'organisme. (56)

Ce sont des fibres ortho-sympathiques qui innervent les adipocytes bruns et qui contrôlent leur activation par la noradrénaline. Elle se fixe à des récepteurs adrénergiques, ce qui active une cascade de réactions, dont l'activation de la lipase, la production d'acides gras libres à partir des triglycérides provoque l'activation de la protéine UCP1. Ceci active les chaînes respiratoires de la mitochondrie, et la dissipation d'énergie sous forme de chaleur. En plus de l'activation par le système sympathique, les adipocytes bruns sont contrôlés par les hormones thyroïdiennes et la désiodase de type II qui transforme T4 en T3. Ceci participe à la transcription contrôlée d'UCP1 et à la calorigenèse(44).

Les précurseurs des adipocytes bruns sont des pré-adipocytes et des myocytes, comme le confirment les travaux de l'équipe suédoise de Nedergaard et Cannon(56), contrairement à la première hypothèse exposant un précurseur commun entre les adipocytes blancs et les adipocytes bruns. Un facteur de transcription très important a été découvert dans la

différenciation des adipocytes bruns : PRDM16. C'est un facteur spécifique présent dans les adipocytes bruns et peu présent dans les adipocytes blancs (15 fois moins que dans la graisse brune). Ce facteur augmente fortement l'expression d'UCP1, il stimule la mitochondriogenèse et la respiration découplée. PRDM16 permettrait également d'orienter les précurseurs de produire soit des adipocytes bruns, soit des myoblastes, les myocytes ayant également une grande capacité à oxyder les acides gras.

c) Régulation hormonale du fonctionnement des adipocytes blancs

La lipogenèse(58) est stimulée par l'insuline, qui active la LPL, hydrolysant les lipides des VLDL et permet aux adipocytes de capter les acides gras et ainsi permettre la synthèse de triglycérides de réserve dans les adipocytes

Ce sont ces actions qui entrainent une augmentation de la masse grasse, et donc du poids corporel. Cette accumulation de triglycérides induit l'augmentation de l'expression du gène *ob* de la leptine, une hormone anorexigène produite par le tissu adipeux lorsque l'accumulation des triglycérides devient trop importante. C'est une hormone peptidique, régulant les réserves de graisses dans l'organisme et contrôlant la sensation de satiété, conférant à l'adipocyte le statut de cellule endocrine(59). Le taux de leptine circulante est proportionnel à l'IMC de l'individu(60). Elle renseigne l'hypothalamus sur l'état des réserves énergétiques. En effet, c'est le système nerveux central qui contrôle la prise alimentaire et la dépense énergétique, par des signaux hormonaux et nerveux(61) par :

- La leptine
    - L'expression du gène *ob* est dépendante de l'alimentation : elle diminue lors d'un jeûne, et ré-augmente dès qu'il y a une prise alimentaire. Elle diminue également avec la stimulation du système sympathique après une exposition au froid(60).
    - Au niveau de l'hypothalamus, lorsqu'elle est sécrétée, elle inhibe la prise alimentaire, la sécrétion d'insuline et de glucocorticoïdes, et augmente la dépense énergétique. Elle favorise les effets d'hormones hypothalamiques comme l'α-MSH (*melanocyte stimulating hormone*) et le CRH, qui inhibent aussi la prise alimentaire, et diminue les effets du neuropeptide Y, de la galanine, des orexines, qui sont des signaux orexigènes, favorisant la prise alimentaire.

- Le neuropeptide Y
    - C'est un peptide orexigène présent en grandes quantités dans le noyau arqué du cerveau. C'est un stimulant puissant de la prise alimentaire, mais il provoque aussi la sécrétion d'insuline, et l'augmentation des taux d'ACTH et de corticostérone
    - Il contrôle la lipolyse, comme les catécholamines, par des récepteurs α2- et β-adrénergiques(62).
    - Il participe à la thermogenèse en entrainant une vasoconstriction des vaisseaux au niveau de la peau(63)

- La ghréline
    - C'est une hormone sécrétée par la muqueuse gastrique, signalant la faim. Elle est stimulée par d'autres substances : la MCH (*melanin concentrating hormone*) les orexines, la galanine, la β-endorphine, l'*agouti-related protein*
    - Elle est inhibée par le CRH, l'α-MSH, la somatostatine, la CCK, le *glucagon like peptide-1* (voir ci-dessous leurs actions)

- Le peptide YY
    - Il est sécrété à la suite d'un repas par l'intestin grêle, pour provoquer le rassasiement, en inhibant la sécrétion hydroélectrolytique et en ralentissant la motricité digestive(64)

- L'insuline
    - C'est une hormone hypoglycémiante pancréatique, dont la production est stimulée à plusieurs moments du repas : dès la présentation des aliments, puis dans l'intestin lors de l'arrivée du bol alimentaire, et enfin par l'hyperglycémie post-prandiale(64)

- L'adiponectine
    - La concentration plasmatique de cet adipokine est inversement proportionnelle au volume de masse grasse (notamment l'adiposité viscérale(65)), mais elle a un lien positif avec la sensibilité à l'insuline : les personnes non-diabétiques ont un taux plus élevé que les diabétiques. Elle améliore la sensibilité à l'insuline, y compris chez les sujets obèses qui perdent du poids. L'adiponectinémie est plus élevée chez la femme que chez l'homme
    - Les facteurs inhibant l'expression du gène de l'adiponectine sont les glucocorticoïdes et le TNFα : en effet, ceux-ci ont une action contraire en entrainant une insulinorésistance.
    - Ce peptide joue d'autres actions intéressantes : il stimule l'oxydation des acides gras des muscles squelettiques et du foie, ainsi que le transport du glucose dans le muscle et réduit la masse grasse en diminuant les concentrations en triglycérides et en acides gras libres, et la diminution de la gluconéogenèse hépatique. De plus, il exerce un effet protecteur vasculaire et anti-athérogène en modulant l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales des vaisseaux. Des propriétés anti-inflammatoires régulent la production d'espèces réactives de l'oxygène, donc du stress oxydant, et un effet anti-TNFα. Enfin, l'adiponectine est anti-prolifération, des concentrations faibles étant potentiellement liées à une progression tumorale(65).

La cholécystokinine (CCK) est également une hormone inhibant la prise alimentaire : elle est sécrétée par l'intestin proximal lors de l'arrivée du bol alimentaire (graisses et protéines), et stimule la contraction de la vésicule biliaire, la sécrétion des hormones du pancréas, et elle ralentit la vidange gastrique. Le nerf vague envoie des stimuli au tronc cérébral et à l'hypothalamus(64).

Le *glucagon like peptide-1* est sécrété par l'intestin pour supprimer les sécrétions de l'estomac et du pancréas, et ralentit la vidange gastrique. Il stimule la sécrétion d'insuline.

La somatostatine est une hormone retrouvée au niveau des cellules D du tractus digestif (mais surtout dans l'estomac), et au niveau pancréatique. Elle inhibe la sécrétion d'insuline, de glucagon et de gastrine.

Les adipocytes sécrètent d'autres peptides, appelés adipocytokines ou adipokines, ayant des rôles pathologiques(66) :

- L'angiotensinogène et l'angiotensine II : en excès, elles participent à l'hypertension artérielle liée au surpoids
- L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) : chez les patients obèses, la concentration est plus élevée que chez les patients ayant un poids normal, et conduit à l'inhibition de la fibrinolyse et à l'augmentation du risque de thrombose. Sa sécrétion est stimulée par le TNFα, l'angiotensine II et les glucocorticoïdes
- La résistine : elle entraine une insulinorésistance, les concentrations plasmatiques étant plus élevées chez les souris atteintes d'obésité d'origine génétique (*ob/ob*), et chez les sujets ayant un régime riche en graisses.

Les hormones sexuelles sont impliquées dans la répartition de la graisse dans le corps : les œstrogènes favorisent l'adipogenèse dans les seins et le tissu sous-cutané (donnant une silhouette « gynoïde »), alors que les androgènes favorisent l'obésité abdominale/viscérale, dite androïde(66). Les glucocorticoïdes stimulent la production adipocytaire de leptine, qui va ensuite inhiber la sécrétion de ces corticoïdes par l'ACTH.

La leptine est synthétisée en plus grande quantité par la graisse sous-cutanée. La graisse viscérale est sensible aux glucocorticoïdes et aux androgènes grâce à une présence accrue de récepteurs à ces deux types hormonaux. La lipoprotéine-lipase répond mieux aux glucocorticoïdes de la graisse viscérale, ainsi que la lipolyse suite à un signal des catécholamines. L'enzyme 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11β-HSD1) est plus active dans le tissu adipeux viscéral, permettant la conversion de la cortisone (forme inactive) en cortisol (forme active), générant une production locale élevée de cortisol, qui va modifier le métabolisme de ce tissu adipeux, mais aussi du foie et en périphérie, pour conduire petit à petit vers une insulino-résistance (c'est une voie diabétogène). Ce cortisol va favoriser l'activité de la LPL, donc l'accumulation des lipides et des graisses, et augmenter la lipolyse par les catécholamines (surtout la noradrénaline), donc la libération d'acides gras libres dans la circulation sanguine(66). Cependant, l'activité lipolytique des catécholamines est limitée par l'activité anti-lipolytique de l'insuline, elle n'aura lieu qu'en présence de taux d'insuline bas(62).

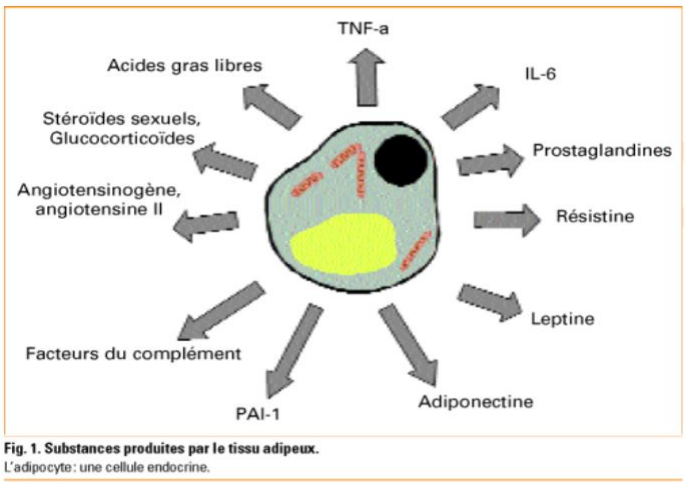


Fig. 1. Substances produites par le tissu adipeux.
L'adipocyte: une cellule endocrine.

Figure 3 : Les différentes substances produites par les adipocytes (d'après l'article "Le tissu adipeux : un véritable organe endocrine" de la Revue Médicale Suisse de 2003)

d) Le tissu adipeux et les polluants

Il existe deux types de xénobiotiques(67) : les xénobiotiques non persistants, majoritairement métabolisés par le foie puis éliminés, et les xénobiotiques persistants, résistants au métabolisme et se liant aux protéines hépatiques et aux masses grasses, se fixant dans l'organisme et exerçant un effet toxique chronique. On les appelle « polluants organiques persistants ». Ils s'accumulent dans les organismes de toute la chaîne alimentaire : ce sont notamment les pesticides organochlorés, les PCB (polychlorobiphényls), les furanes, les dioxines, les molécules polybromées ignifuges.

Ces polluants sont très hydrophobes, et s'accumulent dans les gouttelettes lipidiques des adipocytes et le lait maternel. L'augmentation de leur concentration est corrélée à l'âge du sujet et indique la bioaccumulation. Des travaux(67) basés sur l'utilisation de la dioxine sur des modèles animaux suggèrent un rôle protecteur du tissu adipeux dans le cadre des expositions aigues : les scientifiques ont démontré une relation positive entre la masse grasse et la DL50 (dose limite qui entraine la mort de la moitié des animaux testés). Cette protection n'est valable que pour les expositions aigues.

En plus de stocker les polluants organiques persistants et de les libérer dans la circulation sanguine, le tissu adipeux est la cible de ces polluants qui exerceraient un rôle pro-inflammatoire.

V. Diagnostic et prise en charge de l'obésité

Des experts et l'International Obesity Task Force ont établi des recommandations pour prendre en charge l'obésité(68).

1. Bilan de l'obésité

Il comprend le calcul et l'interprétation de l'IMC selon le tableau fourni par l'OMS, et la mesure du tour de taille, et l'impédance (masse grasse, maigre et osseuse) afin de déterminer s'il s'agit d'une obésité androïde ou centrale.

L'étape suivante consiste à faire un bilan biologique, intégrant une EAL (Exploration des Anomalies Lipidiques), un bilan hépatique (ASAT, ALAT et gamma-GT), la glycémie à jeun, le taux d'uricémie et la TSH.

Enfin, il faut étudier l'état de santé du patient en évaluant des comorbidités existantes comme l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, le syndrome d'apnée du sommeil, des complications cardiaques comme les maladies coronaires ou l'insuffisance cardiaque.

Histoire pondérale

Il est important de comprendre pourquoi et comment le patient a pris du poids en reconstituant une courbe de poids, et de la relier aux différentes circonstances : une mauvaise nouvelle (décès, maladie, …), une dépression, une ou plusieurs grossesses, une pathologie ou la prise de médicaments, un stress, l'arrêt du tabac ou d'une activité physique, etc. Une fois l'histoire pondérale tracée, on calcule le delta pondéral, déterminé grâce au poids à 20 ans, au poids minimal et maximal atteints. Ainsi, on peut observer les variations de poids, et le syndrome du Yo-Yo souvent décrit après une perte de poids.

Les antécédents familiaux et l'âge de début d'obésité sont primordiaux pour déterminer de quel type d'obésité est atteint le sujet (génétique ou non) et pouvoir prévenir les futures complications.

3. Analyse du comportement alimentaire

L'analyse se fait grâce à une enquête alimentaire. Elle met en valeur la fréquente sous-estimation des apports alimentaires de la personne, car elle se prive pour perdre du poids. Souvent, ces personnes font des restrictions pendant les repas et minimisent les grignotages et le type de nourriture consommée. De plus, la personne se sent frustrée et voit apparaitre une « impulsivité alimentaire réactionnelle » à cette privation de nourriture.

D'autres sujets vont être des « mangeurs émotionnels », lorsqu'un stress ou une tension se sont sentir. Ce comportement peut devenir un véritable trouble du comportement alimentaire, et aller jusqu'au « *binge eating disorder* ».

VI. Les complications de l'obésité

L'obésité est à l'origine de complications sévères, qui peuvent être mortelles.

L'accumulation de graisses entraîne une insulinorésistance, à l'origine d'un diabète de type 2, mais aussi de maladies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, des artériopathies, un risque accru de syndrome coronarien aigu ou d'accident vasculaire cérébral.

De plus, cela peut engendrer une apnée du sommeil(40) liée à l'accumulation des graisses au niveau du cou, du pharynx et de la ceinture abdominale. La prévalence du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est proportionnellement liée à l'IMC : 58% des personnes obèses souffrent d'un SAOS. Le SAOS, surtout chez le sujet obèse, provoque une somnolence diurne, des ronflements, des arrêts respiratoires nocturnes, et augmente le risque d'évènements cardiovasculaires.

D’autres pathologies peuvent découler de l’obésité, comme l’asthme, qui sera plus sévère chez ces patients, ainsi qu’un risque d’insuffisance respiratoire chronique hypercapnique(69).

Tableau III : Principales complications de l'obésité (d'après le chapitre 24 du livre Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques pour les ECN)

Métaboliques	Insulinorésistance Diabète de type 2 Dyslipidémie
Cardiovasculaires	Hypertension artérielle Coronaropathie Accidents vasculaires cérébraux Insuffisance cardiaque Thrombose veineuse
Respiratoires	Syndrome d'apnées du sommeil Hypoventilation alvéolaire Insuffisance respiratoire
Ostéoarticulaires	Gonarthrose Coxarthrose Lombalgies
Digestives	Stéatose hépatique Lithiases biliaires Hernie hiatale Reflux gastrœsophagien
Rénales	Hyalinose segmentaire et focale Protéinurie
Gynécologiques	Syndrome des ovaires polykystiques Troubles de la fertilité
Cutanées	Mycoses des plis Lymphœdème Lipœdème
Néoplasiques	Cancer de la prostate, du côlon, du sein, de l'endomètre,
Psychosociales	Dépression Discrimination Diminution de la qualité de vie

Partie 2 : Quand parler d'infertilité ?

I. Définitions

La *fertilité*, d'après le dictionnaire démographique et de la santé de la reproduction de l'Organisation des Nations Unies(70), est définie comme « la capacité physiologique de donner vie à des enfants chez une femme, un homme, un couple, un groupe ou une population ». Ainsi, un couple dit fertile, « a la capacité – à un moment donné – de concevoir et de donner le jour à un ou des enfants vivants »(70).

A l'inverse, l'*infertilité* est définie comme l'incapacité à concevoir. L'OMS la définit comme « l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception »(71). Le terme *stérilité* signifie une incapacité totale et irréversible à concevoir un enfant(70).

Il existe plusieurs types d'infertilité(72) :

- L'*infertilité idiopathique*, dont la cause est inconnue. Les tests sont normaux, on ne peut pas quantifier les effets environnementaux car les tests sont onéreux et non remboursés. Il s'agit souvent d'un blocage psychologique qui est souvent inconscient (73)
- L'*infertilité primaire* : elle correspond à la définition de l'OMS de l'infertilité, c'est-à-dire une absence de conception pour une première grossesse, malgré des rapports sexuels réguliers et aucune contraception, au bout de 12 mois (voire 6 mois si la femme est âgée de 36 ans ou plus)
- L'*infertilité secondaire* : idem, mais quand le couple a déjà pu déclarer une ou plusieurs grossesses

Lorsqu'on évoque le terme de grossesse, c'est pour évoquer tout type de grossesse : qu'elle aille à terme, ou que ce soit grossesse extra-utérine ou une fausse couche.

II. Les causes principales de l'infertilité dans le couple

Les causes de l'infertilité sont multiples, et peuvent être d'origine féminine ou masculine(72) :

- Dans 30% des cas, l'infertilité est d'origine féminine
- Dans 20% des cas, elle est d'origine masculine
- Dans 40% des cas, elle est mixte (féminine et masculine)
- Dans 10% des cas, elle est idiopathique

A l'heure actuelle, les problèmes d'infertilité sont croissants, notamment parce que l'âge de la première grossesse est plus tardif qu'auparavant, en moyenne vers 30 ans. Or, c'est autour de la vingtaine qu'une femme est la plus fertile : la fertilité commence déjà à décliner de 20 à 30 ans, après avoir atteint son apogée à 20 ans(72). Ceci représente un problème de santé publique car environ 14% des couples vont consulter pour un problème d'infertilité au moins une fois dans leur vie(74).

En effet, c'est les modifications sociétales ont un fort impact sur l'âge des grossesses(75) :

- La prise d'une contraception permet de choisir le moment où l'on souhaite tomber enceinte, et donc de retarder les potentielles grossesses à venir

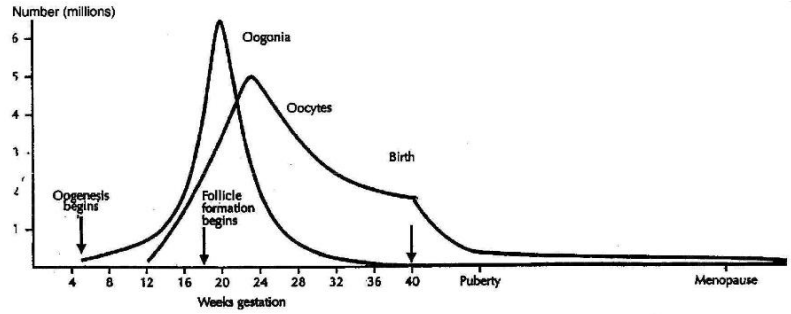
- Les femmes poursuivent des études plus longues, et veulent s'accomplir professionnellement, et attendent donc d'avoir atteint une réussite satisfaisante pour penser à avoir un enfant

1. L'infertilité féminine

Elle peut être due à différents facteurs, c'est pourquoi il faut faire une exploration de toutes les causes possibles. Dans cette thèse, nous évoquerons seulement les causes les plus courantes.

a) L'âge

A la naissance, les femmes possèdent un capital folliculaire défini. Dès la vie fœtale, le processus de vieillissement physiologique se met en place : le vieillissement ovarien débute dès lors et se termine lors de la ménopause. Ce vieillissement est dû à la diminution du stock de follicules, et à l'altération de la qualité de ces derniers avec l'âge. En effet, ce stock passe d'environ 5 à 7 millions de follicules à 5 mois de gestation, à 400 000 à la puberté, puis à 25 000 à 37,5 ans, à 10 000 à 40 ans, puis à 1000 à la ménopause(76).



Ovarian germ cell content by age (with permission from ref. 4).

Figure 4 : Illustration du vieillissement ovarien (d'après la présentation du Dr S. FRANTZ-BLANCPAIN "Evaluation de la réserve ovarienne")

De ce fait, il y a un impact sur le délai de conception, qui augmente avec l'âge. Cependant, l'altération de la qualité des follicules engendre un risque plus important de faire une fausse couche. Et plus la grossesse est tardive, plus il y a un risque de développer un diabète gestationnel, des anomalies chromosomiques (notamment la trisomie 21) , des complications obstétricales, des anomalies de placentation (hématome rétroplacentaire, …), etc(76,77).

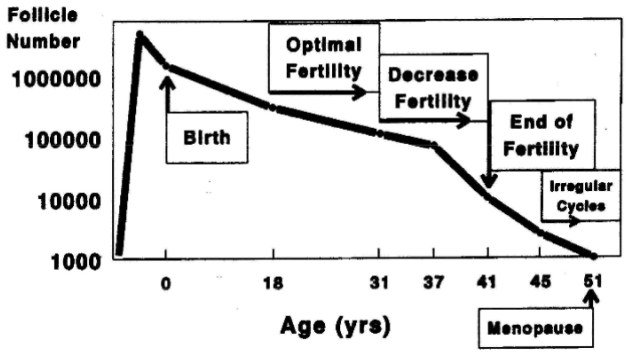


Fig. 1. The decreasing follicle pool and the corresponding reproductive events.

Figure 5 : Impact du vieillissement ovarien sur la fertilité en fonction de l'âge (d'après la présentation du Dr S. FRANTZ-BLANCPAIN "Evaluation de la réserve ovarienne")

b) Les troubles morphologiques

Pour comprendre quelles pathologies peuvent toucher l'appareil reproducteur féminin, il faut d'abord comprendre l'anatomie de l'utérus, un organe musculaire lisse creux, des trompes et ovaires(78,79).

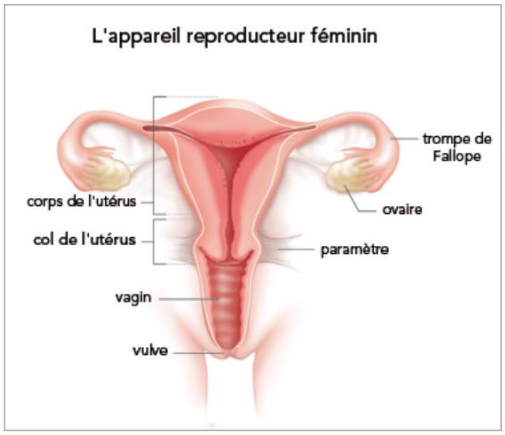


Figure 6 : L'appareil reproducteur féminin (d'après le page de l'Institut National du Cancer sur le cancer du col de l'utérus)

La structure de l'utérus est composée de deux parties : le corps et le col de l'utérus, séparés par l'isthme utérin (un petit rétrécissement dans la partie moyenne de l'utérus)(80)

- Le **corps** : il va du fond de l'utérus (la partie supérieure de l'utérus) où s'insèrent les trompes de Fallope, jusqu'à l'isthme
- Le **col** : il sert à relier le corps de l'utérus au vagin, il se situe au-dessous de l'isthme et il est constitué de deux parties
    - **L'endocol** (ou **canal endocervical**) : c'est la partie interne du col, allant de l'isthme à l'orifice donnant sur le vagin
    - **L'exocol** : c'est la partie externe du col, dans la partie supérieure du vagin, visible lors de l'examen gynécologique

- Les **trompes utérines** (ou **trompes de Fallope**)(81) sont des canaux, au nombre de deux, amenant l'ovule de l'ovaire à l'utérus. C'est l'organe où se déroule la fécondation, car c'est généralement à cet endroit que l'ovule rencontre les spermatozoïdes.
- Les **ovaires**(82) : au nombre de deux, ils constituent les gonades chez la femme
    - Ce sont des glandes exocrines : elles produisent et libèrent les ovules
    - Ce sont des glandes endocrines : elles sécrètent des hormones sexuelles

La paroi de l'utérus est formée de trois couches (de la couche interne vers la couche externe) :

- **L'endomètre** : il tapisse l'utérus et possède les cellules glandulaires sécrétant la glaire cervicale
- **Le myomètre** : c'est la couche entre l'endomètre et le périmétrium, composées de cellules musculaires lisses
- **Le périmétrium** : il enveloppe le corps et une partie du col de l'utérus

Les fonctions de l'utérus(79,83) :

- Le col sert à plusieurs évènements majeurs durant la vie génitale de la femme :
    - Pendant la quasi-totalité du cycle menstruel, la glaire cervicale (un mucus épais) est sécrétée pour empêcher les spermatozoïdes de pénétrer dans l'utérus et permettant de lubrifier le vagin. Ce mucus a également un rôle protecteur contre les bactéries. Cependant, pendant l'ovulation, sous l'influence des œstrogènes, la glaire devient fluide et filante pour permettre aux spermatozoïdes d'atteindre l'ovule mûr dans l'utérus
    - Jusqu'à la ménopause, lors des menstruations, l'endomètre se desquame et est évacué du corps vers le col et le vagin
    - Pendant la durée de la grossesse, il est contracté pour permettre le maintien du fœtus dans l'utérus, et pendant l'accouchement, le col se dilate pour le laisser passer vers le vagin
- L'utérus est le lieu où va se faire la nidation de l'embryon dans l'endomètre après fécondation de l'ovule

❖ *Les anomalies du col utérin et de la glaire cervicale*

La glaire cervicale peut être altérée en plusieurs points(72,74) : sa qualité peut être altérée, son pH peut être modifié, ou encore la quantité sécrétée peut être anormale. Ces anomalies sont le résultat de plusieurs facteurs pathologiques possibles :

- Des infections
- Le dysfonctionnement des cellules glandulaires endocervicales
- Une obstruction du col utérin suite à des traitements chirurgicaux (pour réduire des lésions au niveau du col lors de la suspicion ou la découverte de lésions précancéreuses du col appelées dysplasies)(84) :
    - À la suite d'une conisation : ablation d'une partie de l'utérus
    - À la suite d'une électrocoagulation, autrement appelée thermocoagulation (cautérisation par coagulation électrique)

❖ *Les anomalies utérines*

Certaines pathologies peuvent gêner voire empêcher l'implantation de l'embryon lors de la nidation. Il s'agit notamment(72) :

- De myomes(85) : ce sont des tumeurs bénignes se développant au niveau du myomètre
- De polypes muqueux(86) : ce sont des tumeurs bénignes se développant au niveau de l'endomètre ou de l'endocol
- De l'endométrite(87) : c'est une infection provoquant une inflammation de l'endomètre, se développant principalement après un accouchement. Elle peut être causée par les infections sexuellement transmissibles telles que la chlamydia, le mycoplasme, la gonorrhée, mais aussi par la tuberculose, des débris laissés par un accouchement ou un avortement, ou encore par une mauvaise pose de stérilet. Il existe des symptômes précoces apparaissant dans les 24 à 48h (fièvre, pertes inhabituelles, saignements en dehors des règles, etc) et des symptômes tardifs tels que des règles irrégulières, des difficultés pour tomber enceinte, etc.
- De malformations utérines acquises ou congénitales(88) :
    - Aplasie ou hypoplasie utérine
    - Cloisons utérines : ce sont les malformations les plus fréquentes, à la suite d'un défaut de résorption de la cloison sagittale
    - Les malformations du col et de l'isthme
    - Les filles dont les mères ont pris du diéthylstilbestrol pendant leur grossesse pour prévenir les fausses couches spontanées : malformations génitales et diminution du volume de l'utérus

❖ *Les anomalies tubaires*

Les trompes de Fallope sont fragiles, et sont le lieu d'infections et de pathologies qui mèneront à des complications lésionnelles ou des adhérences causant une obstruction tubaire ou encore une dégradation des trompes(89,90). L'obstruction peut toucher une seule trompe (unilatérale) ou les deux (bilatérale). Les anomalies tubaires sont responsables d'un quart des causes féminines d'infertilité, on parle alors de stérilité tubaire lorsque la fécondation ne peut avoir lieu dans les trompes.

A l'origine de cette stérilité, on retrouve fréquemment :

- Des cicatrices iatrogènes au niveau de l'appareil génital, dues à des antécédents de chirurgie au niveau des organes voisins : accouchement traumatique, curetage lors d'une interruption volontaire de grossesse, chirurgie digestive, ligature d'une trompe
- Des infections sexuellement transmissibles (chlamydia (à 80%) gonocoque, mycoplasme) provoquant une salpingite (inflammation des trompes) et des infections générant une inflammation du tissu pelvien comme la tuberculose pelvienne, l'appendicite, la péritonite
- Certaines pathologies non infectieuses : l'endométriose, certains fibromes, des antécédents de grossesses extra-utérines, une torsion de l'ovaire
- Une malformation : agénésie tubaire (absence de trompe ou de très petite taille), utérus unicorne

Une trompe altérée peut aussi causer une grossesse extra-utérine car l'embryon risque de rester coincé dans la trompe.

❖ *L'endométriose*

L'endométriose (91,92) est une pathologie gynécologique encore méconnue touchant une femme sur 10, dont le diagnostic se fait souvent par hasard et après de longues années d'errance diagnostique. Plus elle est prise en charge tardivement, plus elle aura le temps de causer des dommages aux organes touchés. 30 à 40% des femmes atteintes d'endométriose souffrent d'infertilité.

Elle se caractérise par la formation à l'extérieur de l'utérus de tissus comportant des cellules endométriales. Ainsi, on peut en trouver n'importe où dans le corps. Mais ce tissu réagit aux fluctuations hormonales des œstrogènes comme il réagirait dans l'utérus lors du cycle menstruel. Tout comme dans l'utérus, il s'épaissit en se remplissant de sang et va se désagréger et saigner. Mais il n'y a pas d'orifice pour « vidanger » ces saignements, le tissu endométrial se détache des organes et va engendrer des kystes (endométriomes), des inflammations du péritoine et des organes alentours, du tissu cicatriciel, des adhérences (elles peuvent empêcher la libération de l'ovule ou son passage dans les trompes). Et surtout, il cause des douleurs violentes qui permettent souvent le diagnostic de cette maladie.

Les tissus vont migrer surtout sur les trompes de Fallope, les ovaires, la surface externe de l'utérus, le système digestif et urinaire, et plus rarement, le système pulmonaire.

c) Les troubles hormonaux

Les problèmes d'ovulation sont responsables de 35% des infertilités féminines(72). Il en existe deux types : l'anovulation - ou l'absence d'ovulation - et la dysovulation - ou ovulation de mauvaise qualité -. Ces troubles se manifestent souvent par des irrégularités menstruelles, voire une aménorrhée, mais il est possible d'avoir des cycles réguliers et souffrir d'un de ces troubles. Une phase lutéale courte (et/ou défectueuse) induisant une sécrétion insuffisante de progestérone, est responsable de l'absence de production d'ovocyte fécondable(93).

L'origine de ces problèmes peut être périphérique (cause ovarienne) ou centrale (cause hypothalamo-hypophysaire).

Pour comprendre les problèmes hormonaux, il faut d'abord faire un petit rappel sur l'axe gonadotrope, et sur le déroulement d'un cycle menstruel. Pour débuter, voici comment sont sécrétées les principales hormones sexuelles via le système hypothalamo-hypophysaire(94) :

L'hypothalamus, via le noyau arqué, synthétise la GnRH (gonadolibérine), qui va activer la sécrétion de FSH et LH par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. Ces hormones sont appelées gonadostimulines, car elles stimulent à leur tour les gonades et leur permettent d'occuper deux fonctions : une fonction exocrine (production de gamètes en vue de la reproduction) et une fonction endocrine (les hormones produites permettent à l'organisme de réaliser des fonctions autres que la reproduction). Ensuite, il se produit un rétrocontrôle qui peut être négatif ou positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire(95) :

- *En phase folliculaire* : l'œstradiol produit d'abord un rétrocontrôle négatif sur LH et FSH, puis positif vers la moitié du cycle pour permettre l'ovulation. Les inhibines, produites également par les gonades, exercent un rétrocontrôle négatif sur FSH

- *En phase lutéale* : la progestérone et l'œstradiol exercent un rétrocontrôle négatif sur LH et FSH, et les inhibines de même sur FSH

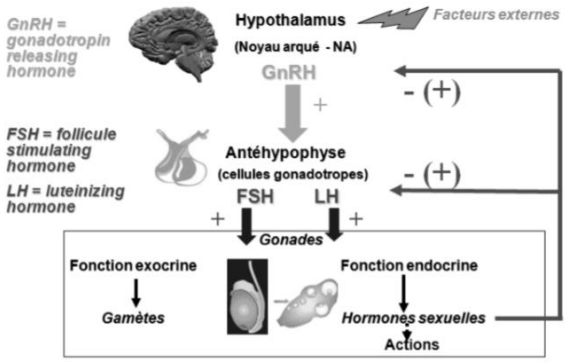


Figure 7 : Fonctionnement général de l'axe gonadotrope (d'après le cours "Physiologie de l'axe de la reproduction" du Dr Boullu))

Comme leurs noms l'indiquent :

- La FSH, ou *Follicule Stimulating Hormone*, est l'hormone qui fait maturer le follicule de Graaf (le follicule dominant qui est sélectionné pour la maturation)
- La LH, ou *Luteinizing Hormone*, permet après l'ovulation de former le corps jaune. La lutéinisation des cellules de la granulosa les transforme en grandes cellules lutéales, qui sécrètent de la progestérone

L'ovulation est provoquée par un pic de concentration de FSH et surtout de LH, dont l'augmentation des taux plasmatiques a débuté 36 heures auparavant.

Le cycle menstruel(96) permet au corps de la femme de préparer une éventuelle fécondation. Ainsi, en vue d'accueillir un futur embryon, l'endomètre s'épaissit, et un ovocyte est libéré et va murir pour être fécondé. On observe cinq phases durant ce cycle :

- De J1 à J4 : menstruations
    - Elles durent en moyenne cinq jours (entre deux et huit selon les femmes). En absence de fécondation, le corps jaune dégénère et provoque une diminution des taux de progestérone et d'œstrogènes. La chute hormonale déclenche un affaissement de l'endomètre, qui va se détacher, et entrainer des saignements

- De J5 à J8 : phase de régénération
    - La croissance de l'endomètre est stimulée par la sécrétion de 17β-œstradiol. Il y a de nombreuses mitoses. L'épithélium, les glandes et les artérioles s'allongent

- De J9 à J14 : phase de prolifération
    - La croissance de la muqueuse suit son cours ; les glandes et les artérioles accélèrent leur développement, les glandes deviennent sinueuses et les artérioles se spiralisent

- De J15 à J21 : phase de transformation glandulaire
    - Les œstrogènes et la progestérone permettent d'accentuer la croissance des glandes, et la spiralisation des artérioles. Les cellules s'organisent afin de positionner leurs noyaux en position médiale/apicale, et permettre la sécrétion de glycogène au niveau du pôle basal, par la présence de la progestérone qui provoque cette sécrétion

- De J22 à J28 : phase de sécrétion glandulaire
    - Les glandes sont très contournées ; les artérioles sont au summum de leur spiralisation, le glycogène qui était au niveau apical des cellules est excrété en-dehors de celles-ci

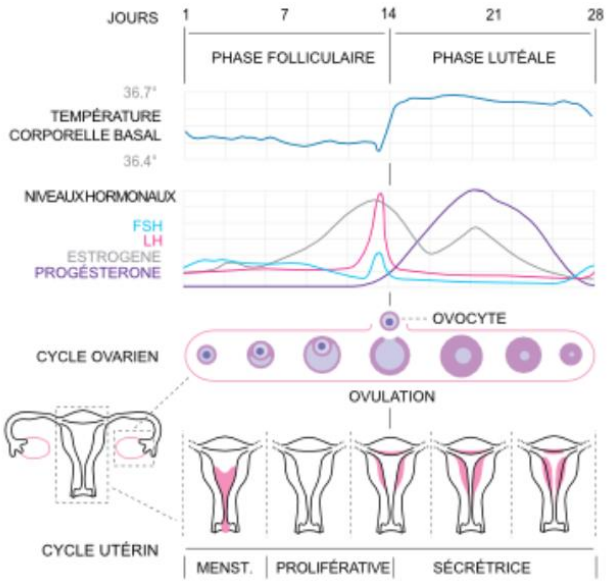


Figure 8 : Le déroulement du cycle menstruel (d'après la page "Le cycle menstruel" du CNGOF)

Le cycle ovarien(96) : il suit l'évolution des ovocytes, depuis la reprise de l'ovogenèse (levée du blocage de l'ovocyte I maintenu au stade de prophase de la première méïose depuis la vie fœtale), en passant par l'ovulation et par les modifications de la muqueuse utérine pour préparer une fécondation et une nidation éventuelles.

Il existe deux types de follicules : ceux appelés évolutifs (ou gamétogènes) pourront devenir matures (un seul par cycle), et les follicules involutifs, qui vont dégénérer. Les follicules évolutifs vont partir d'une seule structure morphologique, pour ensuite maturer avec le temps. Ils passent ainsi par plusieurs stades :

- Le *follicule primordial* : c'est une coque mince avec une seule couche de cellules épithéliales aplaties, il contient l'ovocyte I
- Le *follicule primaire* : les cellules épithéliales formant la coque (les cellules folliculeuses) deviennent cubiques
- Le *follicule secondaire* (ou follicule pré-antral) : une seconde couche de cellules se développe, et le nombre de cellules folliculeuses augmente, pour former la granulosa. L'ovocyte I devient plus volumineux, et s'entoure d'une enveloppe, la zone pellucide

- Le *follicule tertiaire* (ou follicule antral) : dans la granulosa se forme une cavité folliculaire appelée antrum. L'ovocyte I continue de grossir. Autour du follicule, le tissu conjonctif se développe, pour former une thèque interne (vascularisée, elle possède de grosses cellules riches en lipides pour produire des hormones) et une thèque externe (qui contient des gros vaisseaux)
- Le *follicule mûr ou préovulatoire* (ou follicule de Graaf) : son volume et celui de l'ovocyte I sont au maximum. On peut le voir par une saillie au niveau de la surface de l'ovaire, en attente du pic de FSH et LH

A l'ovulation, le follicule éclate pour libérer l'ovocyte mûr, appelé maintenant ovule, pour passer dans les trompes. Le follicule de Graaf, qui ne contient plus l'ovule, va dégénérer : il va se transformer en corps jaune : les cellules du follicule vont s'enrichir en lipides et augmenter de volume, on appelle cette phase le « phénomène de lutéinisation ». En cas de fécondation, l'embryon envoie des signaux hormonaux au corps jaune pour qu'il fabrique à son tour des hormones dans le but de bloquer les règles. S'il n'y a pas d'implantation, le corps jaune va dégénérer pendant la seconde moitié du cycle pour finir par devenir un corps blanc, qui n'aura plus de fonctions endocrines.

L'ovaire a des fonctions exocrines, notamment l'ovogenèse par action de l'œstradiol, mais également les fonctions sexuelles (la différenciation sexuelle *in utero*, l'acquisition des caractères sexuels secondaires à la puberté, l'activité sexuelle pendant la vie adulte), la croissance osseuse, la composition en masse maigre et grasse (ce qui explique la différence entre ces masses chez les hommes et les femmes). Il a aussi des fonctions endocrines :

- La LH :
    - Elle agit sur les cellules de la thèque interne, qui vont synthétiser des androgènes, qui seront ensuite transformés en œstrogènes par l'action de l'aromatase, enzyme synthétisée par les cellules folliculaires stimulées par la FSH.
    - Le pic de LH est déclenché par un taux élevé et constant pendant 48 heures d'estradiol, qui permet le rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH. C'est ce pic qui est responsable de l'ovulation.
- La FSH :
    - Sa sécrétion, surtout durant la deuxième partie de la phase pré-ovulatoire, est contrôlée par un rétrocontrôle négatif par l'inhibine, une hormone produite par les cellules folliculaires. Ce rétrocontrôle est impliqué dans le processus d'involution des follicules non dominants.
    - Le follicule dominant possède plus de récepteurs à FSH, et sera donc plus sensible à la FSH, même faiblement concentrée, pour permettre la maturation et la transformation en follicule de Graaf

Dans les cellules de la granulosa des petits follicules est produite l'hormone anti-mullérienne (AMH)(95). Sa concentration varie très peu dans le cycle, par contre elle diminue dans le follicule dominant. Sa sécrétion débute en période prénatale, et augmente fortement à la puberté. Elle n'est pas dépendante de l'axe gonadotrope hypothlamo-hypophysaire, elle n'est donc pas stimulée par la FSH. Elle ne fait que refléter la réserve en petits follicules de 2 à 5 mm, c'est un témoin de la réserve ovarienne.

Les hormones produites par les ovaires (œstrogènes et progestérone) ont également des effets sur la glaire cervicale et le tonus musculaire de l'utérus :

- En phase pré-ovulatoire, l'abondance de la glaire et la concentration en œstrogènes augmentent au fil des jours, et l'aspect de la glaire devient filant
- A la phase ovulatoire, la glaire est très filante et limpide car elle est riche en eau et son pH est alcalin. Ceci permet aux spermatozoïdes de franchir facilement le col de l'utérus, et de pouvoir survivre jusqu'à l'atteinte de l'ovule à féconder
- En phase post-ovulatoire, le taux de progestérone augmente et rend la glaire plus épaisse pour former une barrière anti-bactérienne (grâce à un réseau de mailles plus dense, et par la présence de lysozyme, qui est bactériolytique)

❖ *Causes ovariennes*

Le syndrome des ovaires polykystiques est le responsable le plus fréquent de troubles de l'ovulation, et d'hyperandrogénie chez la femme(97). L'hyperandrogénie est due par une augmentation de la synthèse et de la sécrétion des androgènes par les cellules thécales dans les ovaires. Cette activité excessive des cellules thécales peut être liée à des facteurs intra- et extra-ovariens :

- Facteurs intra-ovariens :
    - *Les inhibines* : elles ont deux effets sur les cellules thécales : un effet antigonadotrope, et une action paracrine, qui stimule la synthèse des androgènes
    - *Les anomalies intrinsèques de la régulation des cellules de la thèque*
- Facteurs extra-ovariens :
    - *L'hormone LH* : la sécrétion des androgènes est directement stimulée par cette hormone. L'excès serait dû au rétrocontrôle altéré de l'axe hypothalamo-hypophysaire, secondairement à l'hyperandrogénie
    - *L'insuline* : l'hyperinsulinémie est un facteur aggravant l'hyperandrogénie et le syndrome des ovaires polykystiques, par plusieurs mécanismes :
        - Elle stimule la synthèse et l'activité des enzymes participant à la stéroïdogenèse ovarienne, comme la 17α-hydroxylase, impliquant ainsi la production d'androgènes par les cellules de la thèque
        - Les cellules gonadotropes sont stimulées et augmentent la sécrétion de LH
        - Au niveau hépatique :
            - La synthèse de la SHBG (*sex hormone binding globuline*) est inhibée, engendrant une libération accrue de la fraction libre des androgènes dans le sang
            - Celle de l'IGFBP-1 (*insulin-like growth factor binding protein*) également, induisant une augmentation de la présence de la forme libre et active de l'IGF, stimulant ainsi la stéroïdogenèse dans les ovaires

La folliculogenèse est perturbée à cause d'un excès de croissance folliculaire précoce, ou d'un défaut de sélection du follicule qui sera dominant, par une action prématurée de la LH (les cellules de la granulosa reçoivent trop rapidement les récepteurs à l'hormone LH, ce qui entraine une prématurité de la différenciation de ces dernières, et ainsi des modifications délétères comme un arrêt de multiplication des cellules, ou de la croissance des follicules), ou par défaut d'action de la FSH (le fait qu'il y ait anovulation ne permet pas l'élévation du taux

de FSH pendant le cycle). La précocité de l'acquisition du récepteur LH est supposée provoquée par les androgènes et l'insuline.

Les troubles de l'ovulation sont appelés « oligoanovulation » : ils peuvent s'installer dès les premiers cycles de la jeune femme, se traduisant par des cycles anormalement longs, allant de 35 à 45 jours, ou des règles moins fréquentes (huit cycles ou moins par an = spanioménorrhée) voire absentes (aménorrhée).

Les femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques sont plus sujettes aux risques métaboliques par la suite : diabète de type 2, dyslipidémies, pathologies cardiovasculaires, mais aussi aux cancers gynécologiques (endomètre, ovaire, sein).

Le traitement passe essentiellement par une perte de poids pour réduire l'hyperinsulinémie, permettant de restaurer un cycle ovulatoire, voire même de permettre des cycles réguliers, et à terme augmenter les chances de tomber enceinte spontanément.

L'insuffisance ovarienne primitive(98), autrement dénommée « ménopause prématurée » est également responsable de troubles de l'ovulation. Il s'agit d'une anomalie de fonctionnement des ovaires chez des femmes de moins de 40 ans. Malgré le terme de « ménopause », ces femmes peuvent continuer à avoir des menstruations, et les ovaires peuvent encore fonctionner. Dans cette pathologie, les ovaires ne produisent plus d'hormones (telles que les œstrogènes, la progestérone et la testostérone), et ne libèrent plus d'ovules, de façon définitive ou seulement par intermittence. On dit qu'une femme est atteinte de cette pathologie si l'aménorrhée dure depuis plus de quatre mois, combinée à un taux élevé de gonadotrophine (FSH supérieure à 40 UI/L sur au moins deux prélèvements à un mois d'intervalle)

- Il existe plusieurs étiologies connues dont les plus fréquentes sont dues à : (99)
    - Un problème au niveau des follicules : un nombre insuffisant à la naissance, dysfonctionnement, atrésie accélérée par des traitements (chimiothérapie, radiothérapie des gonades, chirurgie ovarienne)
    - Un problème génétique au niveau des chromosomes : les syndromes de Turner et du X fragile

❖ *Causes hypothalamo-hypophysaires*

D'autres pathologies endocriniennes peuvent causer une anovulation, dans l'ordre décroissant(93) (72) :

- Hyperprolactinémie
    - La prolactine, hormone de la lactation, est sécrétée par l'hypophyse pendant la grossesse pour développer les glandes mammaires. Pendant la gestation, les œstrogènes sont les principaux acteurs du développement des glandes mammaires, bloquent les effets de la prolactine, et lors de la chute hormonale lors de l'accouchement, les œstrogènes ne peuvent plus bloquer la prolactine, ce qui permettra d'initier la lactation. En dehors de cette situation, une hyperprolactinémie est pathologique : elle engendre une dysovulation, ainsi qu'une galactorrhée.

- Déficit gonadotrope secondaire à un adénome hypophysaire(100)
    - Les symptômes sont notamment : une aménorrhée secondaire avec absence de bouffées de chaleur, une infertilité, une involution mammaire, une atrophie des muqueuses vaginales et vulvaires par carence en œstrogènes

- Cause psycho-nutritionnelle
    - Souvent, un choc émotionnel, le stress, la pratique intensive d'un sport, un régime trop strict, la malnutrition, une perte de poids trop importante, peuvent causer une anovulation qui ne sera que transitoire

- Hypothyroïdie(101)
    - L'impact des hormones thyroïdiennes sur la reproduction est encore mal connu, mais des études ont démontré un lien entre l'infertilité et l'hypothyroïdie à cause des problèmes de cycle que cette pathologie engendre. Il est donc conseillé de doser la TSH

- Hyperandrogénie surrénalienne par bloc en 21-hydroxylase(102)
    - Le déficit en 21-hydroxylase est responsable les symptômes de l'hyperplasie congénitale surrénalienne. C'est une maladie génétique, la plus souvent impliquée dans les pathologies surrénaliennes. Il s'agit de mutations au niveau du gène CYP21A2, et en fonction des mutations, le tableau clinique est plus ou moins sévère. On note principalement une perturbation de la stéroïdogenèse au niveau des surrénales, ce qui provoque une hyperandrogénie, et une élévation des taux plasmatiques des substrats de la 21-hydroxylase : la progestérone et la 17-hydroxyprogestérone. Les conséquences sont une perturbation de l'axe gonadotrope, entrainant une perturbation de la croissance et de la maturation de l'endomètre, et une modification de la sécrétion de la glaire cervicale, entrainant ainsi une infertilité.

- Les paramètres morphométriques(95)
    - La maigreur : la diminution de la masse grasse, associée à une diminution des apports caloriques entraine une inhibition de la sécrétion de la GnRH, et une diminution de la fréquence de la sécrétion pulsatile de LH et FSH, avec une inhibition plus importante de la LH par rapport à la FSH. Le rôle de la leptine est mis en lumière, car elle faciliterait la sécrétion de GnRH. C'est pourquoi on administre de la leptine aux patientes souffrant d'aménorrhée post-anorexie. Mais elle n'a qu'un rôle indirect, via d'autres facteurs, sur la sécrétion de GnRH. Les mécanismes ne sont pas encore connus.
    - L'obésité : la ghréline est une hormone orexigène, ayant un rôle d'inhibiteur gonadotope sur GnRH. L'obésité a de nombreux effets sur l'axe gonadotrope, surtout périphériques : elle entraine une diminution de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), qui est un transporteur de la testostérone et de l'œstradiol dans le sang, ce qui augmente le taux de testostérone biodisponible, et une diminution de l'IGFBP1 (*insulin-like growth factor binding protein*), augmentant le taux d'IGF1 libre.

4. L'infertilité masculine

Elle touche entre 20 et 30% des cas dans les consultations pour infertilité. Il y a trois grands types de causes possibles(103) :

- Au niveau testiculaire : une altération de la formation et de la production de spermatozoïdes
- Un déficit post-testiculaire : lésions au niveau des voies génitales ou une non-maturation des spermatozoïdes
- Une perturbation de la fonction sexuelle

La formation des spermatozoïdes dans les testicules, ou spermatogenèse, dure en moyenne 64 jours. La perturbation de ce processus est la cause la plus fréquente d'infertilité masculine. Le type de perturbations possibles est multiple(72,74,104).

La spermatogenèse se déroule dans les tubes séminifères contournés(105,106) : l'épithélium germinal comporte deux types de cellules primordiales : les cellules de Sertoli et les cellules germinales que l'on retrouve à différents stades de division et différenciation. Les cellules de Sertoli entourent les cellules germinales et elles remplissent plusieurs fonctions :

- Pour les cellules germinales : soutien, nutrition (acides aminés, glucides, lipides, vitamines, ions) et transmission des stimulations hormonales
- Les cellules de Sertoli sont reliées entre elles par des jonctions serrées, qui vont établir une barrière hémato-testiculaire ;
- La libération des spermatozoïdes de l'épithélium germinal se fera vers la lumière (après que les cellules germinales en voie de différenciation se soient déplacées entre les cellules de Sertoli pour atteindre progressivement la lumière)

L'ultime étape de la spermatogenèse est la différenciation des spermatides en spermatozoïdes : c'est la spermiogenèse. Elle comprend plusieurs étapes qui peuvent se dérouler en même temps :

- La condensation du noyau pour qu'il atteigne un volume minimal
- La formation de l'acrosome qui va contenir les enzymes nécessaires à la pénétration de l'ovocyte
- La formation du flagelle
- La réduction du cytoplasme qui va permettre de détruire tous les composants cellulaires inutiles

En moyenne, il y a environ 100 millions de spermatozoïdes produits quotidiennement, et l'éjaculat contient en moyenne entre 50 et 200 millions de spermatozoïdes.

Dans les testicules se trouvent aussi des cellules de Leydig, situées dans les espaces intertubulaires. Elles ont un rôle endocrine en sécrétant la testostérone. Pour que la testostérone soit impliquée dans la spermatogenèse, elle doit être transportée dans la lumière du tube séminifère, pour y être concentrée. Les cellules de Sertoli serviront de transporteurs, grâce à une protéine liant la testostérone, l'ABP (*androgen binding protein*), produite suite à l'action de la FSH sur les cellules de Sertoli.

a) L'azoospermie

L'absence de spermatozoïdes dans le sperme est nommée *azoospermie*. Plusieurs causes sont possibles.

❖ *Une absence de production par les testicules*

C'est l'*azoospermie sécrétoire* ou *azoospermie non obstructive.* Ce diagnostic est évoqué lorsque le volume testiculaire est petit (inférieur à 10 mL) et si le taux plasmatique de FSH est élevé.

Le plus souvent, l'origine de ce trouble est hormonale ou génétique :

- Origine génétique : l'étude du caryotype peut permettre le diagnostic du syndrome de Klinefelter (caryotype 47,XXY) associant un volume testiculaire de 1 à 2 mL. Sinon, le bras long du chromosome Y peut avoir des microdélétions des régions AZF (*AZoospermia Factor*)
- Origine hormonale : déficit gonadotrope avec hypogonadisme (diminution des taux de testostérone, FSH et LH)

❖ *Une obturation des canaux*

Elle peut toucher les épididymes, les canaux déférents ou les canaux éjaculateurs, empêchant les spermatozoïdes d'être excrétés, malgré une production normale : c'est l'*azoospermie excrétoire* ou *azoospermie obstructive.* Ce diagnostic est évoqué lorsque le volume gonadique et les taux plasmatiques de FSH et d'inhibine B sont normaux et le volume séminal abaissé.

Ce trouble peut être une anomalie congénitale : notamment une agénésie bilatérale des canaux déférents, mais le plus souvent elle est associée à la présence d'une anomalie (hétérozygote ou homozygote) du gène *CFTR* responsable de la mucoviscidose. Elle peut être également la résultante d'une infection (gonocoque, bacille de Koch, Chlamydiae).

b) Les oligo-asthéno-tératospermies (OAT)

Le diagnostic est posé sur l'étude de plusieurs spermogrammes, mettant en évidence des anomalies. Pour étudier la morphologie des spermatozoïdes, il faut faire un spermocytogramme, dont l'interprétation est différente en fonction de la classification utilisée :

- La méthode de David modifiée est la plus utilisée en France : elle évalue la présence ou non d'anomalie au niveau de la tête, de la pièce intermédiaire et du flagelle
- La méthode de Kruger, proposée par l'OMS : elle ne se base presque uniquement sur les anomalies de la tête du spermatozoïde et sont qualifiés d'anormaux tous les spermatozoïdes ne rentrant pas dans les critères proposés

❖ *Anomalie du nombre de spermatozoïdes*

Lorsqu'il ne s'agit pas d'azoospermie, un nombre anormal de spermatozoïdes s'appelle *oligozoospermie* : le nombre de spermatozoïdes produits est insuffisant. La concentration normale en spermatozoïdes est d'au moins 20 millions/mL de sperme. Un homme est dit atteint

d'oligospermie lorsque son sperme a une concentration égale voire inférieure à 15 millions de spermatozoïdes/mL.

❖ *Anomalie de la mobilité des spermatozoïdes*

On parle d'*asthénozoospermie* pour décrire un défaut de mobilité. Un sperme de qualité normale contient au moins 50% de spermatozoïdes mobiles à la première heure. S'il y en a moins, on parle alors d'asthénozoospermie. S'il n'y a aucun spermatozoïde mobile, on parle d'*akinétospermie*.

Lorsque les flagelles sont atteints, empêchant des mouvements normaux (vitesse ou trajectoire), on parle de *dyskinésie flagellaire*.

Ces anomalies peuvent être la conséquence d'anomalies de structure des spermatozoïdes par défaut de production, ou suite à des infections.

❖ *Anomalie de la morphologie des spermatozoïdes*

La *tératozoospermie* s'applique à un sperme présentant un taux anormalement élevé de spermatozoïdes anormaux, avec une dysmorphologie pouvant concerner toutes les parties du spermatozoïde : la tête, le flagelle, etc. Ces anomalies sont généralement dues à un fonctionnement anormal de la formation du sperme. En fonction de la classification choisie, différents pourcentages définissent la tératozoospermie :

- La classification de Kruger : lorsqu'il y a moins de 4% de spermatozoïdes normaux
- La classification de David modifiée : lorsqu'il y a moins de 24% de spermatozoïdes normaux

❖ *Anomalie du nombre de spermatozoïdes vivants*

On parle de *nécrozoospermie* lorsqu'il y a plus de 58% de spermatozoïdes morts dans le sperme. Ceci est souvent dû à des infections.

❖ *Présence d'anticorps anti-spermatozoïdes*

Dans les cas de traumatismes, l'homme risque de s'immuniser contre ses propres spermatozoïdes, entrainant une diminution de leur mobilité et de leur pouvoir fécondant.

Les oligo-asthéno-tératospermies ont plusieurs étiologies possibles :

- La cryptorchidie(72) : il s'agit de l'arrêt de la migration du testicule chez le fœtus : le testicule va se localiser entre la région lombaire et le scrotum, où il devrait normalement se trouver à la naissance. Cette pathologie touche surtout les nouveau-nés prématurés (20 à 30%) mais peut aussi toucher ceux nés à terme (1 à 4%)
- La varicocèle(72,107) : il s'agit de la dilatation de la veine (formant une varice) au niveau du cordon spermatique, situé dans les bourses et qui entoure chaque testicule

pour le relier au scrotum. Elle touche plus souvent le testicule gauche car le sang qui circule rejoint la veine rénale, contrairement au testicule droit où le sang atteint la veine cave, où il y a moins de pression.

- Les conséquences d'une infection(72) : la prostatite et l'orchite entrainent des anomalies de production des spermatozoïdes, tandis que l'épididymite conduit à une obstruction des voies excrétrices
- Les anomalies génétiques : voir ci-dessus dans le paragraphe consacré à l'azoospermie
- Les troubles de l'éjaculation et/ou de l'érection :
    - L'éjaculation rétrograde correspond à une éjaculation du sperme vers la vessie et non vers l'extérieur. On observe cette pathologie dans plusieurs cas, notamment les chirurgies de la prostate, de la vessie ou de la colonne vertébrale, dans les maladies telles que le diabète et la sclérose en plaques, ou encore de façon transitoire lors de la prise de médicaments anti-hypertenseurs ou anti-psychotiques.
    - L'hypospadias équivaut à un mauvais placement du méat urétral, qui devrait se situer au sommet du gland mais qui se trouve à la face postérieure de la verge, voire au niveau du scrotum, gênant ainsi l'activité sexuelle et mictionnelle
    - L'éjaculation précoce
    - Les troubles de l'érection

c) L'âge

Dans la société actuelle, l'espérance de vie augmente, entrainant un vieillissement de la population. Les couples souhaitent avoir des enfants de plus en plus tard. Les fonctions reproductives de l'homme vieillissent, au même titre que celles de la femme, mais il est moins étudié car il n'y a pas d'arrêt brutal des fonctions endocrines et exocrines des gonades comme il y en a lors de la ménopause(108). Avec l'âge, il se produit des modifications hormonales au niveau des testicules avec une baisse de la production de testostérone. Les fonctions exocrines sont aussi concernées, avec une diminution de l'inhibine B, sécrétée sous l'influence de la FSH par les cellules de Sertoli. Comme chez la femme, l'inhibine exerce un rétrocontrôle négatif sur la production de FSH. Ainsi, chez l'homme vieillissant, on aura une augmentation de la concentration plasmatique en FSH et une diminution de celle de l'inhibine B.

Il y a également des modifications au niveau de l'histologie du testicule : la vascularisation s'appauvrit, le nombre de cellules de Leydig diminue, tout comme la spermatogenèse, et la fibrose tissulaire augmente. Le volume spermatique diminuerait également avec l'âge selon plusieurs études, ainsi que la mobilité spermatique, et la tératozoospermie augmenterait(108). Ainsi, la dégradation de la fertilité avec l'âge augmente les risques pour le futur enfant de développer des anomalies génétiques congénitales, notamment des aberrations chromosomiques, ou encore des mutations engendrant des malformations ou des perturbations fonctionnelles.

d) L'exposition à la chaleur et les habitudes vestimentaires

Une étude récente(109) a mis en lumière le lien entre le type de sous-vêtements choisi et la concentration du sperme, ainsi que le nombre et la motilité des spermatozoïdes présents. Les

hommes portant majoritairement des caleçons ont un sperme plus concentré en spermatozoïdes, qui sont plus nombreux et mobiles, de morphologie normale par rapport à ceux portant des sous-vêtements plus serrés (boxers, slip moulant, …). En effet, les sous-vêtements trop serrés augmentent la température scrotale, et peuvent créer des lésions testiculaires. Cependant, le port de sous-vêtements plus amples ou l'absence de port de sous-vêtements la nuit permet de refroidir le scrotum, induisant une augmentation de la concentration du sperme et le nombre total de spermatozoïdes. Le même lien a été observé avec la sécrétion de FSH. Les porteurs de sous-vêtements serrés en produisent plus que ceux portant des caleçons, pour produire plus de spermatozoïdes puisque le sperme est moins concentré.

La température idéale pour produire des spermatozoïdes est inférieure de 3 à 4°C à la température corporelle(110). C'est pourquoi il faut éviter les situations augmentant la température scrotale : le port de sous-vêtements et pantalons moulants, de rester trop longtemps en position assise, d'utiliser son ordinateur portable en le posant sur les jambes ou encore de prendre des bains très chauds ou d'aller trop souvent au sauna. En effet, une variation d'un degré va déjà pouvoir modifier l'activité des enzymes impliquées dans la spermatogénèse, car elles sont thermosensibles.

Les variations de températures extérieures mettent en lumière un effet saisonnier sur la spermatogenèse, avec une altération des paramètres spermatiques observée en été sur des travailleurs extérieurs(111).

Certains corps de métiers sont plus exposés à la chaleur et aux risques d'infertilité : les professionnels qui passent plus de trois heures par jour assis dans leur véhicule, les boulangers et les soudeurs(111).

e) Les pratiques sportives trop intensives

A des fins de culturisme ou lorsque l'homme cherche à améliorer ses performances sportives, il peut être amené à consommer des anabolisants (xéno-œstrogènes ou anti-androgènes). L'abus de consommation de ces produits peut induire un hypogonadisme hypogonadotrophique(112,113), se manifestant notamment par une réduction de la taille testiculaire, une azoospermie, une impuissance, etc. En effet, ces anabolisants inhibent la production de LH et FSH et perturbent l'équilibre hormonal.

5. L'infertilité pouvant toucher les deux membres du couple

a) Le poids

Le but de cette thèse est de signaler et d'étudier les effets du poids sur l'infertilité. Un IMC supérieur à 25 peut déjà avoir un impact sur la fertilité (la fécondabilité est réduite de 8%), mais c'est surtout lorsqu'il est supérieur à 30 qu'il est négativement corrélé à l'infertilité (la fécondabilité est réduite de 18%)(77,114). L'extrême maigreur est également un problème, car cela affecte la qualité de l'ovulation. Il faut encourager la perte de poids chez les personnes obèses, et la prise de poids chez les femmes maigres, pour gagner en fécondité(115).

Les troubles de l'ovulation sont favorisés par l'insulinorésistance, l'hyperinsulinisme et l'hyperandrogénie, notamment par la présence de la graisse abdominale. Toutes les

personnes souffrant de troubles de la fertilité doivent être conseillées sur le plan nutritionnel et sportif, afin de perdre du poids, et parfois cela suffit à avoir une grossesse spontanée(116).

❖ *L'impact du poids sur la fertilité féminine*

Une femme obèse a un taux circulant d'insuline plus élevé, ce qui va perturber l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien(117) : l'insuline est un stimulus de la sécrétion d'androgènes dans les ovaires. Les œstrogènes produits (et présents dans le tissu adipeux en excès) vont exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, induisant une diminution de la production de gonadotrophines, ce qui va engendrer des troubles du cycle, de l'ovulation et l'hyperandrogénisme. Un taux plus élevé de leptine corrélé à un IMC important diminue les taux de réussite de FIV. En effet, l'obésité provoque des concentrations élevées de CRP et d'adipokines pro-inflammatoires (interleukines, TNF-α et leptine), induisant une inflammation chronique de l'organisme et de ses tissus, notamment le tissu ovarien : l'exposition de trophoblastes humains en culture à l'IL-6 engendre une accumulation des acides gras et une lipotoxicité (il y a une augmentation des espèces réactives de l'oxygène fatiguant les mitochondries et amenant à l'apoptose). Le niveau de leptine circulant étant élevé, il le sera aussi dans le fluide folliculaire, modifiant la production hormonale et amenant des effets délétères sur la réceptivité de l'endomètre et l'implantation des embryons. Deux études américaines et néerlandaises(117) ont démontré une baisse de la fertilité chez les femmes obèses, avec une probabilité de concevoir spontanément corrélée négativement avec l'augmentation de l'IMC, lorsqu'il dépasse 29 kg/m².

Le poids au moment de la conception n'est pas le seul élément impactant la fertilité : le poids de naissance et le poids à l'adolescence seraient aussi liés à la fertilité future(116). Un poids de naissance trop faible (inférieur à 1,5kg en cas de naissance prématurée, ou à 2,5kg à terme), ou trop élevé (supérieur à 3,5kg en cas de naissance prématurée, ou à 4,5kg à terme) augmentent le délai de conception. Le poids à l'adolescence déterminerait le nombre d'enfants possibles à concevoir durant la vie de la personne, ainsi que l'âge auquel le premier enfant pourra être conçu.

Une étude de cohorte américaine, Nurses' Health Study, propose un régime alimentaire favorisant la fertilité en normalisant l'ovulation(116) grâce à un suivi sur huit ans des habitudes de consommation de femmes en âge de procréer.

Tableau IV : Habitudes alimentaires à adopter pour favoriser l'ovulation (d'après l'étude Nurses' Health study II)

	Risque d'infertilité ovulatoire	***Recommandations NHS II « régime méditérranéen »***
Glucides	X1,9	Forte consommatrice par rapport à une faible consommatrice Diminuer les glucides à charge glycémique élevée (pâtisseries industrielles, céréales, pain blanc)
Laitages	X0,73 X1,85	Consommer 1 portion/j de produits riches en MG (lait entier, glaces) Forte consommatrice de laitages allégés à éviter
Lipides		Eviter AG trans (huiles hydrogénées, fast-food, fritures)
Protides	X1,41 X0,78	Forte consommatrice de protéines d'origine animale : remplacer la viande par le poisson Consommation de protéines d'origine végétale : favoriser les légumineux oléagineux (riz, lentilles, haricots, fèves)
Fer	X0,60	Déficit : 20% des femmes en âge de procréer Consommer des suppléments riches en fer Risque diminué pour consommation de fer d'origine végétale. Pas pour le fer héminique apporté par la viande rouge
Folates		Consommer des suppléments vitaminiques (vitamine B : B9 (folates), B6 et B12) Important si hyperhomocystéinémie
Alcool/Café Soda caféiné	 X1,47	Pas de modification du risque d'infertilité ovulatoire entre Forte consommatrice/faible : soda à éviter

Ainsi, c'est le régime de type méditerranéen qui est une fois de plus celui à privilégier, en complément d'une activité physique régulière :

- Privilégier les protéines végétales aux protéines animales, et remplacer la viande par le poisson
- Favoriser la consommation d'acides gras monoinsaturés et polyinsaturés aux acides gras trans
- Préférer les glucides à faible indice glycémique
- Supplémenter en vitamines B et vitamines anti-oxydantes, en iode, en fer

Dans cette étude, le fait d'associer cinq points de ce régime à une activité physique régulière et à une surveillance du poids a permis de diminuer de 69% le risque d'infertilité lié à une dysfonction de l'ovulation. Ce résultat optimise les chances de succès de conception dès les premières semaines, mais il est plus probant chez les femmes jeunes que sur celles de plus de 36 ans, dont la qualité de l'ovulation devient le principal facteur d'infertilité.

L'étude permet aussi de conclure que ce régime méditerranéen augmente de 40% le taux de réussite des traitements de procréation médicalement assistée, et l'activité physique de 80%, indépendamment du poids de la patiente(116).

❖ *L'impact du poids sur la fertilité masculine*

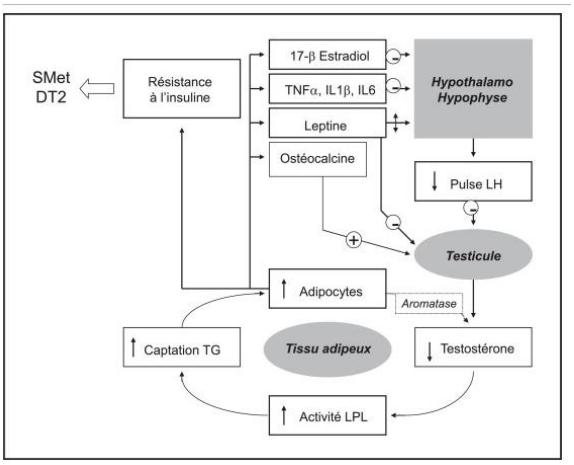
Chez l'homme, les taux plasmatiques de testostérone évoluent de façon inverse par rapport à l'IMC(118) :

- La testostérone libre : lorsque l'homme se situe dans la catégorie du surpoids ou de l'obésité non morbide, le taux reste normal, alors qu'il est diminué en cas d'obésité morbide
- La testostérone totale : elle est diminuée dans les deux situations, à cause de la diminution du taux de SHBG (la protéine porteuse des stéroïdes sexuels)

La perte de poids permet une augmentation de la testostéronémie.

Le surpoids provoque de l'insulinorésistance, ayant un impact chez l'homme sur l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. L'obésité massive diminue l'amplitude et la fréquence des pics de LH. On retrouve les mêmes responsables de l'insulinorésistance que chez les femmes, à savoir TNFα, IL-6 et IL-1β, qui inhibent la sécrétion de GnRH. Les concentrations en LH et en testostérone varient en fonction de la présence d'aromatase, une enzyme présente dans les adipocytes permettant la conversion des androgènes en œstrogènes. Ainsi, la mesure du taux d'œstradiol circulant permet d'estimer l'activité gonadotrope testiculaire. En effet, on notera un déséquilibre entre la testostérone et le 17β-œstradiol : l'aromatase va transformer la testostérone en œstrogène, qui va avoir une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-pituitaire, diminuant la libération de GnRH, puis de LH et FSH(105,118).

De plus, les adipocytes produisent aussi de la leptine, dont le taux s'élève de façon proportionnelle à l'IMC. Or, les cellules de Leydig présentes dans les testicules possèdent des récepteurs à l'insuline et à la leptine. Ceux-ci entrainent, via la sécrétion de ces peptides, une inhibition directe de la stéroïdogenèse, et une diminution de la réponse endocrine du testicule aux signaux gonadotropes. Le diallèle généré entretient l'obésité et le déficit en androgènes, comme illustré sur la figure 9.



SMet : syndrome métabolique ; DT2 : diabète type 2 ; IL : interleukine ; LPL : lipoprotéine lipase ; TG : triglycérides ; TNFα : *Tumor Necrosis Factor* α.

Figure 9 : Cercle physiopathologique liant l'obésité et le déficit androgénique (d'après « Testostérone plasmatique, obésité, syndrome métabolique » et diabète de G. Prévost)(118)

Les régimes à haute énergie ont un impact négatif sur la fonction mitochondriale des testicules(105) : ils provoquent la production de stress oxydatif, générant des espèces réactives de l'oxygène, et cela va altérer la production du sperme. Les cellules présentes dans les testicules sont très vulnérables au stress oxydant. En plus, la spermatogenèse est un procédé continu de prolifération et de différenciation, qui consomme une grande quantité d'oxygène provenant des mitochondries, donc il y a une production naturelle d'espèces réactives de l'oxygène. Mais l'apport élevé de lipides exacerbe le phénomène, en amenant plus d'acides gras dans les mitochondries. L'oxydation mitochondriale va perturber la chaine de transport des électrons. Les radicaux libres vont attaquer la membrane plasmatique des cellules germinales, riche en acides gras polyinsaturés (principalement en acide docosahexaénoïque – DHA -) et qui, par leurs doubles liaisons conjuguées, se trouvent plus sensibles et une réaction de peroxydation lipidique en cascade. Cela induira des dommages au niveau de la membrane du spermatozoïde, de sa motilité, de sa capacité à fusionner avec l'ovocyte, et des mutations au niveau de l'ADN. Les spermatozoïdes sont particulièrement sensibles au stress oxydant puisqu'ils ont peu d'enzymes pour lutter contre ce facteur. Ils sont normalement protégés par la défense antioxydante du milieu testiculaire (cellules de Sertoli). Or les régimes à haute énergie altèrent aussi ce système de défense en diminuant l'expression de plusieurs inducteurs d'enzymes ayant un rôle dans la destruction des espèces réactives de l'oxygène (SIRT3 ou *sirtuin3*, et PGC-1α ou *peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1*)(105).

L'obésité paternelle pourrait compromettre sa propre fertilité, mais aussi celle de la génération suivante(119).

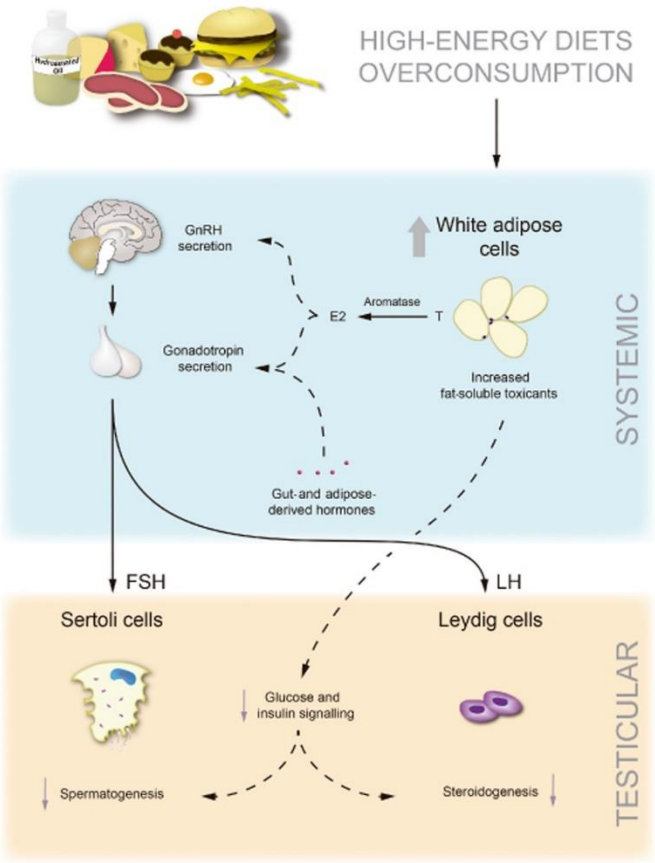


Figure 10 : Effets des régimes à haute énergie sur l'axe reproducteur masculin (d'après «High-energy diets : a threat for male fertility?" du Docteur Rato)

Le glucose est indispensable à la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig. Mais chez les personnes consommant des aliments riches en énergie, la spermatogenèse est altérée à cause de la dérégulation du métabolisme du glucose, et par induction d'apoptose dans les cellules de Leydig par la consommation de graisses saturées. Les fonctions sécrétrices des cellules de Leydig et Sertoli sont également perturbées par l'hypercholestérolémie(105).

Le glucose remplit un rôle important dans le métabolisme testiculaire pour rendre possible la spermatogenèse. Les cellules de Sertoli produisent du lactate, énergie quasi exclusive des cellules germinales pour leur développement. Le lactate est produit à partir du glucose : une première étape de métabolisation en pyruvate, pour ensuite devenir du lactate grâce à la lactate deshydrogénase(105).

Les cellules de Sertoli fournissent les acides gras polyinsaturés aux cellules germinales, qui sont indispensables au bon fonctionnement des membranes (pour la fluidité et la flexibilité) - donc primordial pour la fécondation de l'ovocyte par la suite. Les cellules de Sertoli ont des enzymes telles que des désaturases, des élongases, des transférases, qui vont permettre l'incorporation d'acides gras polyinsaturés à longue chaine dans les membranes des spermatozoïdes. Mais les acides gras saturés trans peuvent perturber ces réactions, notamment en diminuant l'activité des désaturases. Ceci va donc altérer la qualité du sperme. Il a été retrouvé dans le sperme d'individus souffrant d'asthénozoospermie et d'oligospermie des concentrations plus élevées d'acides gras saturés(105).

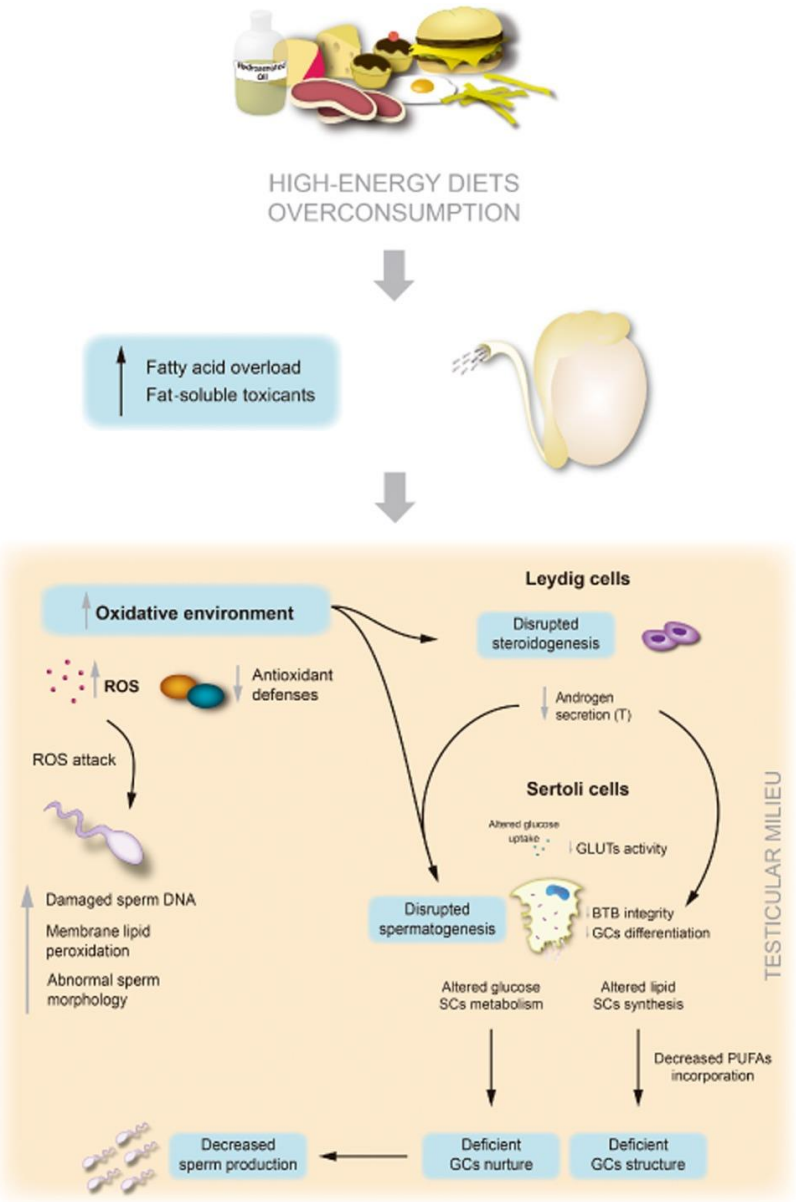


Figure 11 : Effets des régimes à haute énergie sur les testicules (d'après "High-energy diets : a threat for male fertility?" du Docteur Rato)

G. Prévost a également établi(118) une relation entre le taux plasmatique de testostérone et le syndrome métabolique. Il a été observé que les taux de testostérone totale et libre et de SHBG sont significativement moins élevés chez les hommes atteints de syndrome métabolique que chez les hommes non atteints de syndrome métabolique. Il y a une corrélation entre le syndrome métabolique et l'hypogonadisme : les hommes souffrant d'un syndrome métabolique sont plus fréquemment atteints d'hypogonadisme, et inversement. Dans une étude de cohorte récente (NUVEMOX), regroupant un nombre important de sujets masculins atteints de syndrome métabolique, a été établi que l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun sont plus élevées lorsqu'il y a un taux faible de SHBG. L'ostéocalcine jouerait aussi un rôle, car elle régule les enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse au niveau des cellules de Leydig, donc elle impacte la production de testostérone. Ce peptide agirait sur l'augmentation de la tolérance au glucose également, qui est produit à la fois par les os, mais

aussi par les adipocytes en présence d'androgènes. L'étude permet de conclure que la fraction libre de la testostérone est un marqueur de l'insulinosensibilité, et que lorsque le patient souffre de diabète de type 2, sa testostéronémie est significativement plus basse.

Pasquali a démontré déjà en 1995 que l'obésité faisait partie des causes de diminution de la testostéronémie totale et libre, en plus de l'augmentation de l'insulinémie, en comparaison à des patients n'étant ni obèses, ni en surpoids(120). Le diabète de type 2 est également responsable d'hypogonadisme, et l'obésité et le diabète de type 2 vont agir physiopathologiquement de manière semblable :

- Les cytokines pro-inflammatoires comme TNFα et IL-1β inhibent les sécrétions gonadrotropes
- La résistance à l'insuline inhibe la sécrétion gonadotrope également, mais aussi la synthèse de SHBG par le foie

Un traitement substitutif aux androgènes pour les personnes obèses et atteintes d'hypogonadisme pour atteindre une testostéronémie avoisinant les 50% au-dessus de la norme serait intéressant sur plusieurs points : il a été observé une meilleure sensibilité à l'insuline, une perte de masse grasse grâce à un rétablissement de l'équilibre glucidique et lipidique, une diminution des taux de leptine et d'adiponectine, mais aussi des effets positifs sur le système ostéo-articulaire, la libido, la fonction érectile, et permettent de rendre plus efficaces régime diététique et activité physique chez la personne obèse en quête de perte de poids. C'est une piste intéressante que mettent en lumière les auteurs de l'article « Testostérone plasmatique, obésité, syndrome métabolique et diabète ».

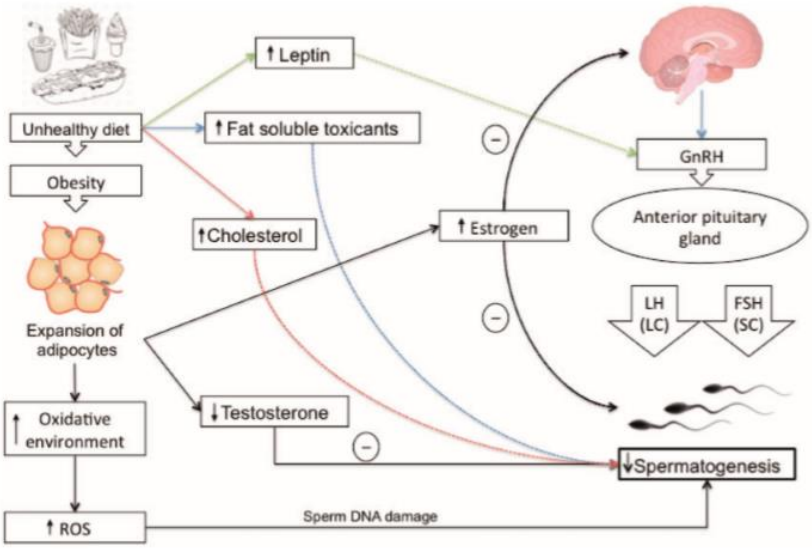


Figure 12 : Effets de la malnutrition et de l'obésité sur la spermatogenèse (d'après "Nutritional modifications in male infertility" du Docteur Giahi)

b) L'environnement et les modes de vie

L'environnement joue un rôle déterminant et encore pas assez étudié sur la fertilité(77,114,121–123) : plus de mille substances sont répertoriées comme étant

responsables de générer des problèmes d'infertilité. La contamination peut déjà se faire *in utero* et avoir un impact sur la vie du fœtus, mais bien plus tard. Les modes de vie sont aussi responsables de troubles(114,124). Les facteurs incriminés sont :

- Les *perturbateurs endocriniens* (les plus connus sont les phtalates, bisphénol A, dioxines) retrouvés dans les produits cosmétiques, les plastiques, etc
- La *pollution de l'air*
- Les *phytosanitaires* utilisés dans l'agriculture se retrouvant dans notre alimentation
- L'*alimentation industrielle* et la *malnutrition*
- Les *facteurs toxiques liés au comportemen*t avec une augmentation de la consommation de cannabis, l'alcool et de tabac chez les adolescents et jeunes adultes.
- La *vie professionnelle* : deux points importants ont un impact négatif sur la fertilité
    - Le *stress professionnel* : il s'ajoute au stress quotidien imposé par les modes de vie modernes, et également à celui de l'infertilité pour le couple qui a déjà des problèmes à concevoir un enfant
    - L'*exposition à des toxiques* : ce sont surtout les personnes faisant le ménage, les aides-soignants et infirmiers, les agriculteurs, les maraichers et horticulteurs, les techniciens de laboratoire, les coiffeurs et esthéticiennes, les militaires, les ouvriers dans certaines usines de traitement, qui sont le plus impactés, manipulant régulièrement des produits toxiques (solvants, pesticides)
- L'utilisation des nouvelles technologies, notamment du *portable*, et des ondes émises
- La *prise de médicaments* peut avoir un impact sur la fertilité des deux membres du couple :
    - Certains antihypertenseurs : les inhibiteurs calciques
    - Les thérapies anti-cancéreuses (chimiothérapie et radiothérapie)
    - Les antidépresseurs tricycliques
    - Les produits anti-chute de cheveux pris par les hommes, contenant du finastéride
    - Colchicine et allopurinol

Tableau V : Liste non exhaustive de médicaments provoquant des troubles de la fertilité (d'après "Role of toxic factors in the fecundity of the couple" du Dr S. Alvarez)

Classe de médicaments ou molécules incriminées	**Effet sur la fécondité**
Anti-hypertenseurs (en général)	Suspicion de troubles de la fécondation
Inhibiteurs calciques	Ejaculation rétrograde
Anabolisants	Troubles de la sexualité
Antidépresseurs tricycliques, lithium, fluoxétine, sertraline	Hyperprolactinémie, troubles éjaculatoires
Nitrofurantoïne	Arrêt de la spermatogenèse
Colchicine et allopurinol	Altération de la fécondance
Sulfasalazine	Diminution de la testostérone
Chimiothérapie – Radiothérapie-Immunosuppresseurs	
Produits anti-chute de cheveux type Propecia®	

Les perturbateurs endocriniens et l'exposition aux substances toxiques (77,105,111,114,121–123) :

Ce sont notamment les insecticides comme les organochlorés, les dioxines, les furanes, les phtalates, le bisphénol A, etc. Ce sont des molécules liposolubles s'accumulant dans le tissu adipeux tout au long de la vie, que l'on retrouve dans nos produits quotidiens (vernis, maquillage, alimentation –notamment les produits transformés à base de viande et de produits laitiers -, …). Ils sont transmis à la prochaine génération via le placenta et le lait maternel. Ils modifient la balance androgènes-œstrogènes, entrainant des troubles de la différenciation sexuelle, voire une puberté précoce. De plus, ces produits sont responsables d'une augmentation du délai de conception car ils sont délétères sur de nombreux paramètres, notamment spermatiques, pour des seuils supérieurs à 450µg/L. Le bisphénol A, par exemple, va accéder facilement au testicule, et altérer les fonctions des cellules de Leydig et de Sertoli, en diminuant l'activité des enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse, et générant des espèces réactives de l'oxygènes qui vont perturber l'activité des protéines. Ils auront aussi des effets délétères sur la santé reproductive féminine.

Une analyse a été effectuée, désignant un lien entre l'augmentation des cas d'hypospadias chez les enfants, et le métier de leurs parents, qui sont très souvent agriculteurs manipulant des pesticides. En effet, les polluants environnementaux sont impliqués dans la pathogénicité des troubles reproductifs.

- Les pesticides organochlorés sont neurotoxiques, et ils se stockent également dans les tissus adipeux. Au fil du temps et de leur accumulation, ils peuvent avoir un effet négatif sur les capacités reproductrices, et sur le fœtus car on peut en retrouver dans le sang, le liquide amniotique, et le placenta. L'exposition passive de conjointes d'agriculteurs enceintes peut aussi entrainer une augmentation du risque de fausse couche(111).
- Les composés organophosphorés produisent du stress oxydant avec épuisement des défenses antioxydantes, avec des dommages corrélés à la durée d'exposition et à la quantité utilisée.

Tableau VI : Tableau récapitulant les résultats de plusieurs études sur la qualité spermatique en fonction de l'exposition aux pesticides (d'après "Informations à donner au couple infécond" de P. Oger(111))

Tableau 3 Qualité spermatique et exposition aux pesticides.
Table 3 Sperm quality and exposure to pesticides.

Études	Population	Conclusion
Abell *et al.* [46]	122 travailleurs agricoles	Altération significative de la concentration et de l'aspect des spermatozoïdes en cas d'exposition
Recio *et al.* [47]	9 travailleurs agricoles	Augmentation des aneuploïdies spermatiques en cas d'exposition
Lifeng [48]	32 travailleurs agricoles exposés 46 travailleurs (même lieu) 22 travailleurs (autre lieu)	Diminution significative de la mobilité spermatique en cas d'exposition
Meeker [49]	272 hommes subfertiles	Corrélation entre altération de la mobilité spermatique et présence de métabolites urinaires de pesticides
Padungtod [50]	32 travailleurs exposés 43 non exposés	Corrélation inverse entre la concentration et la mobilité spermatique et la concentration des métabolites urinaires des pesticides
Olivia *et al.* [51]	273 hommes infertilité primaire 40 exposés aux pesticides	Diminution concentration spermatique (OR = 3,0 [1,2-7,4]) et mobilité (OR = 4,5 [1,8-11,5]), augmentation tératospermie (OR = 2,1 [1,0-4,8])
Swan *et al.* [52]	50 hommes (altération des paramètres spermatiques) 36 contrôles	Risque diminution de la qualité spermatique dans le groupe exposé (OR entre 11,3 et 30, selon le type de pesticide)
Swan *et al.* [53]	25 hommes (altération des paramètres spermatiques) 25 contrôles	Présence métabolites urinaires d'insecticides et de pesticides significativement plus fréquente en cas d'altération
Kamijima *et al.* [54]	18 hommes exposés 18 hommes non exposés	Concentration et morphologie spermatique non altérées si exposition, mais diminution significative de la mobilité progressive
Sanchez-Pena *et al.* [55]	271 travailleurs agricoles	Pas de lien entre concentration urinaire de métabolites de pesticide et altération du spermogramme, le degré de fragmentation de l'ADN est significativement augmenté si exposition
Yucra *et al.* [56]	31 pulvérisateurs de pesticides 80 contrôles	Diminution du volume séminal et de la mobilité des spermatozoïdes chez les exposés
Recio-Vega *et al.* [57]	52 hommes	Diminution plus importante de la concentration spermatique chez les sujets les plus exposés aux pesticides

L'alimentation(125) : La nutrition a un rôle primordial dans la fertilité. De nombreuses études indiquent qu'il y a un lien entre la qualité de l'alimentation et la qualité des éléments reproducteurs tels que le sperme : l'obésité et les aliments riches en graisses altèrent les capacités de reproduction. Chez les hommes, le métabolisme des lipides dans l'environnement testiculaire peut être affecté par les régimes dits « à haute énergie », donc riches en calories : l'accumulation des graisses amène à une spermatogenèse altérée et à une baisse de la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig. La malnutrition (fast food, grignotage, …) et les mauvaises habitudes alimentaires (apports en graisses élevés comme les acides gras saturés et trans, un excès de sel et de sucres, trop peu de fruits et légumes qui sont riches en antioxydants) produisent des espèces réactives de l'oxygène, conduisant à des modifications de l'ADN des spermatozoïdes.

Le cannabis (114,122):

Le THC a des effets cytotoxiques, notamment une neurotoxicité : la fumée de joint de cannabis, riche en THC, va induire une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène, et diminue la concentration en GSH (glutathion), système antioxydant, et cela

conduit à l'apoptose des cellules (notamment les cellules germinales et de Sertoli chez les hommes, qui ont un rôle dans la spermio- et la spermatogenèse). Certains antioxydants, comme la vitamine E, pourraient possiblement inhiber les effets défavorables du THC sur la reproduction(114), mais il n'y a pas assez d'études faites actuellement pour le prouver

- Les études ne permettent pas de déterminer de manière certaine par quel mécanisme la consommation de cannabis est toxique dans la fertilité féminine, mais il est suspecté d'avoir un impact dessus : il a été observé chez les consommatrices de cannabis une perturbation du cycle menstruel, chez celles qui font une fécondation in vitro une diminution du nombre d'ovocytes récoltés, et un risque plus élevé d'accouchement prématuré. Les ovaires et l'utérus possèdent des récepteurs endocannabinoïdes, et la consommation de cannabis peut amener à perturber les processus reproducteurs normaux à cause de la production de radicaux libres et de l'accumulation de delta-9-THC : cela va empêcher l'oogenèse, l'implantation de l'ovule fécondé et perturber le développement de l'embryon.
- En revanche, chez les hommes, il a été observé qu'une consommation pluri-hebdomadaire pendant une période de 5 ans a des effets dévastateurs : les spermatozoïdes diminuent en nombre et en volume, leur morphologie est modifiée, leur motilité est altérée, et leur capacité à féconder un ovule est réduite. A l'arrêt de la consommation de cannabis, les effets perdurent plus longtemps qu'à l'arrêt du tabac car il est éliminé plus lentement par l'organisme. Un tiers des consommateurs de cannabis présentent une oligospermie. De plus, le cannabis a un impact négatif sur la libido, entrainant des troubles de l'érection et l'apparition d'une gynécomastie (par la diminution du taux de testostérone, il y a un déséquilibre dans le rapport testostérone libre sur l'œstradiol libre qui va stimuler la glande mammaire). En effet, le THC, la molécule active du cannabis, bloque la libération par l'hypothalamus de GnRH et celle de la LH par l'adénohypophyse, et induit une réduction de la motilité des spermatozoïdes par une hyper-activation des récepteurs endocannabinoïdes(122). En effet, ces récepteurs sont physiologiquement présents dans les spermatozoïdes pour activer les canaux ioniques contrôlant l'entrée des ions calcium, afin d'accélérer les mouvements du flagelle. Or, le THC entraine une hyper-activation de ces canaux, engendrant une anomalie au niveau de la motilité des spermatozoïdes(126).

L'alcool (114,122,127,128): il est très difficile d'évaluer une consommation seuil ayant un impact sur la fertilité.

- La dégradation de l'éthanol dans le foie, grâce à un mécanisme oxydatif, produit des radicaux responsables de la génération d'espèces réactives de l'oxygène : les radicaux méthyle et acétyle. Ainsi, consommer régulièrement de l'alcool va conduire à surproduire des espèces réactives de l'oxygène, donc il y a augmentation du stress oxydant et activation d'un état inflammatoire, avec les conséquences qui s'ensuivent : peroxydation des lipides, réduction du taux de glutathion et de l'activité de la superoxyde dismutase(114) (voir la partie 3 pour comprendre les mécanismes du stress oxydant)
- Chez les femmes, une consommation modérée de deux verres de vin par jour semblerait avoir un impact positif sur la période de conception, en la réduisant légèrement. Cependant, il est préférable d'éviter la consommation d'alcool pendant la période de pré-conception, car ce toxique induit la production d'embryons de qualité

moindre(122). Une étude danoise a conclu que l'alcool pouvait aggraver les problèmes d'infertilité liée à l'âge(129).

- Chez les hommes, le seuil de risque serait atteint à 30g d'alcool par jour, soit une consommation quotidienne de trois verres. L'éthanol agit sur les sécrétions de l'hypothalamus, en inhibant celle de GnRH, entrainant une diminution de synthèse de LH et FSH, ainsi qu'une déficience de la spermatogenèse. Il faudrait donc envisager d'éviter la consommation régulière d'alcool lorsqu'on a un projet d'enfants.

Le tabac (114,121,122,130) : des études récentes ont démontré chez la femme fumeuse une augmentation du délai de conception, passant à plus d'un an. Les effets sont dose-dépendants : cela peut entrainer une diminution de la réserve ovarienne, un taux d'AMH (hormone anti-müllérienne) plus bas, des cycles irréguliers et plus courts que la normale, une augmentation du risque de souffrir d'une insuffisance ovarienne ou de dysménorrhée. En effet, les produits contenus dans le tabac se retrouvent dans l'organisme :

- Cotinine, cadmium, peroxyde d'hydrogène : ils peuvent être retrouvés dans le liquide folliculaire (dans l'antrum), provoquant une altération de la qualité de la méiose opérée par les ovocytes.
- Présence d'hydrocarbures polyaromatiques et durée d'exposition au tabac sont corrélés : plus l'exposition a été longue, plus il y a un risque de développer une insuffisance ovarienne, car les ils provoquent une ovotoxicité.
- Le tabac est accusé d'induire des anomalies au niveau de l'ADN des spermatozoïdes, en augmentant les fragmentations et les anomalies chromosomiques(131). La fumée de cigarette contient des produits chimiques toxiques pro-oxydants, produisant des espèces réactives de l'oxygène pouvant endommager le noyau des cellules et les molécules d'ADN. Même une exposition passive peut entrainer ce risque.
- La fumée de cigarette est une source de stress oxydant exogène qui impacte le follicule. Des métabolites du tabac ont été retrouvés à l'intérieur des follicules lorsque la femme a été exposée à la fumée de cigarette. Cette exposition à la fumée est reliée également à l'augmentation de la peroxydation des lipides dans le follicule, liée à la diminution de la capacité des cellules de la granulosa à se défendre grâce aux antioxydants face aux espèces réactives de l'oxygène produites. En effet, la fumée de cigarette fait notamment baisser le taux de β-carotène. Chez les souris, il a été rapporté une diminution de la qualité des oocytes corrélée à l'exposition à la fumée de cigarette : lors de la gestation, chez les souris exposées à la fumée, les embryons se sont mal développés, à cause de dommages oxydatifs et à l'apoptose cellulaire.
- Le tabagisme pendant la grossesse (à plus de dix cigarettes par jour) est suspecté d'induire une diminution de la fertilité chez le fœtus masculin en augmentant le risque de cryptorchidie bilatérale (c'est-à-dire une absence de testicule dans le scrotum), et à l'âge adulte, en diminuant le nombre de spermatozoïdes.
- Les effets négatifs seraient réversibles en trois mois s'il y a un arrêt total, c'est primordial en cas de procréation médicalement assistée(121).

La caféine (111,122,128): le rôle de la consommation régulière de caféine sur la fertilité est encore mal connu :

- La caféine est un inhibiteur de la phosphodiesterase. Or dans une expérience(132), un autre inhibiteur de cette enzyme, ORG 9935, a été utilisé chez des macaques à qui on a administré des gonadotrophines comme aux femmes faisant des FIV. Il a été observé une inhibition de la maturation des ovocytes, c'est pourquoi la caféine serait potentiellement accusée d'augmenter le nombre d'ovocytes immatures récupérés pour les fécondations in vitro.
- Trois quart de la population masculine de l'étude menée par Belloc et son équipe consomment environ trois tasses de café par jour(133). La consommation de caféine aurait plutôt des effets bénéfiques : le volume de liquide séminal augmente légèrement, et le risque de fragmentation de l'ADN dans les spermatozoïdes serait plus faible.
- Plusieurs études tendent à conclure à une diminution de la fécondabilité suite à la consommation de caféine, phénomène apparaissant entre 300 et 500mg de caféine par jour, soit un minimum de 4 tasses quotidiennes, et serait dose-dépendant(111). Le délai de conception serait doublé. Cependant, d'autres études concluent qu'il n'y a aucune association entre la réduction de la fertilité et la consommation de caféine, il faut donc rester prudent sur les données récoltées pour le moment.
- Il faut également se méfier de la caféine présente dans les sodas. Mais qu'elles soient composées de caféine ou non, c'est plutôt la composition commune aux sodas qui est imputée à l'infertilité ovulatoire, à raison d'au moins deux verres par jour(128)
- Il existerait une relation additionnelle délétère entre le tabac et la caféine sur la fertilité féminine : les effets du café se rajoutent à ceux du tabac(111)
- La prise de caféine a été associée à une augmentation des taux de testostérone plasmatique, qui peuvent avoir un effet négatif sur la spermatogenèse(127).

Les radiations (notamment le téléphone portable) (122,134) : il est encore difficile de déterminer le rôle de l'utilisation du téléphone portable, car c'est un phénomène plutôt récent, et que les hommes et les femmes utilisent intensivement ces technologies (portables, ordinateurs, etc). Cependant, on trouve dans la littérature quelques publications sur le sujet.

Il existe deux types de rayonnements pouvant avoir un impact sur la fertilité :

- Les rayonnements ionisants tels que les rayons X, les rayons γ (les rayons du soleil, la désintégration de l'uranium dans la terre, etc), les particules α sont bien plus dangereux que les rayonnements non-ionisants. L'exposition à ce rayonnement, notamment lors de procédures médicales ou dans l'environnement, peut déclencher un cancer radio-induit, les cellules les plus radio-sensibles étant les cellules germinales. De plus en plus de personnes sont exposées, professionnellement ou lors d'examens médicaux.

- Les rayonnements micro-ondes (non-ionisants) sont étudiés depuis la mise au point d'un radar durant la Seconde Guerre mondiale. En 1962, Prausnitz et Susskind ont été les premiers à découvrir leurs effets sur les testicules. Les sources de ce type de rayonnement sont les ordinateurs portables, les transmissions radio, les fours à micro-ondes, la Wi-Fi. De plus, on peut rajouter désormais les appareils à fréquence intermédiaire, incluant les scanners de sécurité dans les aéroports, et les portiques

anti-vol aux entrées des magasins. Plusieurs études attestent d'une association entre l'utilisation des technologies utilisant les rayonnements micro-ondes et l'infertilité masculine. Ces rayonnements ont été classés « cancérogènes potentiels », dans le groupe 2B, par le Centre international de recherche sur le cancer. Le taux de radiation est plus élevé lorsqu'on garde le téléphone près de la tête, ou dans la poche du pantalon, ou qu'on utilise un ordinateur portable avec la Wi-Fi sur ses genoux. Le temps d'utilisation du portable serait aussi corrélé avec les troubles qu'il cause sur la motilité, la morphologie, la viabilité, et la concentration des spermatozoïdes dans le sperme. De plus, une augmentation du stress oxydatif induit des lésions de l'ADN et donc la mort des cellules des spermatozoïdes et le risque de développer un cancer testiculaire.

L'étude menée par Alvarez et al.(122) a permis d'illustrer la situation des couples actuellement, avec une accumulation des facteurs de risque (qui reste plus importante chez les femmes que chez les hommes)

- 65% des femmes cumulaient au moins quatre facteurs de risque
- 20% des femmes en cumulaient au moins sept
- 58% des hommes cumulaient au moins quatre facteurs de risque
- 12% en cumulaient au moins sept
- Très rare sont ceux qui n'étaient pas du tout exposés à ces facteurs : 1,4% des femmes et 2,3% des hommes

D'autres travaux(135) ont montré que l'accumulation de ces facteurs entraine une infertilité, le temps pour concevoir étant multiplié par sept.

Partie 3 : Comment les pharmaciens peuvent-ils conseiller leurs patients ?

Les traitements médicamenteux seront mis en place par le médecin traitant, le gynécologue et/ou le médecin du centre de PMA. Le pharmacien aura un rôle privilégié auprès du patient au niveau des conseils associés au traitement et à la pathologie, et des conseils hygiénodiététiques.

I. Les traitements médicamenteux

1. Chez les hommes

La plupart des traitement hormonaux sont inefficaces sur l'infertilité masculine, d'après plusieurs études et revues de littérature(136) : il est inutile de prescrire des androgènes, des anti-œstrogènes, de la bromocriptine ou encore de l'hormone de croissance. La seule piste intéressante se situe sur l'étude de l'effet des gonadotrophines, qui pourraient stimuler la spermatogenèse chez certains hommes : ceux qui souffrent d'oligozoospermie sans problème hormonal, ou après un échec d'implantation dans les pratiques d'AMP (FIV ou ICSI). Mais il faut encore valider ces hypothèses afin de pouvoir accorder aux gonadotrophines l'AMM dans ces indications(136).

Foresta a stimulé des hommes souffrant d'OATS modérée avec un bilan hormonal normal (taux de FSH normal) : ceux ayant reçu 100 UI de FSH recombinante un jour sur deux pendant 3 mois (par rapport à des patients n'ayant pas eu de traitement) ont vu des résultats encourageants(136). La concentration spermatique a augmenté, tout comme la proportion des spermatocytes et spermatogonies. Et par la suite, s'en suit un meilleur taux de grossesse spontanée a été observé. Une autre étude(136) chez cette même population d'hommes, avec un problème d'OATS sévère et ayant subi en plus des échecs d'implantation lors des techniques d'ICSI, a permis de mettre en lumière une amélioration du taux d'implantation suite à un traitement par FSH, mais sans aucune efficacité rapportée sur le taux de fécondation. En revanche, chez les hommes souffrant d'OATS modérée avec échecs en FIV, le taux de fécondation était amélioré après l'administration d'un traitement de FSH à 75 UI par jour pendant 60 jours.

6. Chez les femmes

Une supplémentation en fer peut être très intéressante. L'étude du Docteur Chavarro(137) a démontré, en fonction de l'âge, une diminution du risque de développer une infertilité ovulatoire de 70% lorsque la femme est supplémentée en fer par rapport à une femme qui ne l'est pas. Mais pour que le supplément soit efficace, les apports doivent être importants. Si l'on ajoute les variations en fonction de l'âge et de l'IMC, la constatation reste identique mais la relation est moins forte. En revanche, le tabagisme, l'activité physique, les apports protéiques et en acides gras n'ont pas fait varier les résultats. Il faut évaluer les réserves en fer à chaque femme en âge de procréer, l'anémie ferriprive étant très fréquente dans cette population, et possiblement associée à des probabilités diminuées de tomber enceinte.

II. L'alimentation et les mesures hygiéno-diététiques

1. Les folates et la cobalamine

L'acide folique(138), ou vitamine B9, intervient avec la cobalamine, ou vitamine B12, dans la biosynthèse des acides nucléiques (dans le métabolisme carboné des nucléotides) et dans la synthèse protéique. Son rôle primordial est dans la multiplication des cellules et un déficit en vitamine B9 ou B12 pourrait être à l'origine d'anomalies chromosomiques au niveau des ovocytes et des spermatozoïdes(72). Ces vitamines sont indispensables et les plus indiquées pour améliorer la fertilité. On complémente systématiquement les femmes qui souhaitent tomber enceintes car la population est souvent confrontée à une subcarence, voire une carence réelle en folates, et le fœtus a un besoin accru de cette vitamine (notamment à cause du risque de spina bifida en cas de carence). La supplémentation doit être absolument faite durant les premières semaines de grossesse, le dernier jour important de prise étant le 28^{e} jour (concernant l'embryogénèse).

Chez les hommes, les avantages d'une supplémentation restent incertains tant les études sont controversées. Une étude aurait tout de même permis d'observer une augmentation de la numération des spermatozoïdes et de leur mobilité, pour une supplémentation de 15 mg d'acide folique par jour(136).

Substances nutritives bénéfiques	**Vitamine B9**(72,139)	**Vitamine B12**(72,140)
Sources alimentaires	Légumes verts à feuille (choux, salades, épinards, mâche, cresson, …) et haricots verts Fruits à coque (noix et amandes principalement) Légumes secs (lentilles et pois chiches surtout) Œufs, foie, …	Aliments d'origine animale principalement : abats, crustacés, poissons gras, bœuf, veau, agneau, … Céréales, boissons à base de soja Aliments d'origine végétale : miso, spiruline
Valeurs nutritionnelles de référence	400 µg/j	2,4 µg/j

7. Les antioxydants et l'alimentation

Le phénomène d'oxydoréduction est naturel et constitutif du métabolisme de toute matière vivante, pour faire des échanges d'énergie permettant des activités cellulaires(141). Les radicaux oxygénés libres (aussi appelés ROS pour *reactive oxygen species* ou espèces réactives de l'oxygène) sont produits physiologiquement lorsque les mitochondries réduisent l'oxygène moléculaire en eau (cette chaîne respiratoire est appelée « chaîne de transport des électrons »). Les radicaux libres sont nécessaires en quantité limitée pour permettre aux cellules de fonctionner normalement, à condition que chaque molécule retourne par à la suite de l'oxydation à son état réduit. Cependant, les radicaux libres sont potentiellement toxiques et l'organisme doit pouvoir les neutraliser : il existe des enzymes et des molécules au pouvoir

antioxydant, capable de détruire les radicaux libres et créer un équilibre entre la formation de ces radicaux et leur élimination(114,142).

- Les enzymes antioxydantes(114) : elles possèdent un centre métallique leur permettant de se placer sur différentes valences pour transférer les électrons afin d'équilibrer les molécules
    - La plus importante est la superoxyde dismutase (SOD), qui transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H_20_2)
    - La catalase et la glutathion-peroxydase neutralisent le peroxyde d'hydrogène

- Les antioxydants non-enzymatiques(114,143)
    - Les vitamines C (ou acide ascorbique) et E (ou tocophérol)
    - Les caroténoïdes (lycopène, carotène, lutéine …)
    - Les polyphénols (flavonoïdes, tanins)
    - Certains minéraux et oligoéléments (sélénium, zinc)
    - Coenzyme Q10
    - Le glutathion

Lorsque l'organisme fait face à des agressions comme l'exposition aux rayons UV, tout ce système est déséquilibré et les radicaux libres peuvent exprimer leur toxicité, en ciblant majoritairement les constituants de la membrane cellulaire (les phospholipides), l'ADN et les liaisons chimiques des protéines. Ainsi, ils créent un stress oxydatif : les altérations moléculaires auront un impact sur les cellules et tissus : réactions inflammatoires, vieillissement prématuré, phénomène de cancérisation, etc. Un excès de radicaux libres peut amener à un déséquilibre, empêchant les réactions physiologiques normales de se produire. Chez les femmes, ce déséquilibre peut conduire à certaines pathologies au niveau de l'appareil reproducteur : endométriose, SOPK, infertilité inexpliquée. Même la grossesse peut être impactée, avec un risque d'avortement spontané, de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérin(114).

Il existe une relation complexe dans l'ovaire entre les antioxydants et les espèces réactives de l'oxygène, qui sont à la fois nécessaires au bon déroulement de l'ovulation, et à la fois nocifs lorsqu'ils sont présents en trop grande quantité(114) : le follicule pré-ovulatoire va produire des ROS (grâce à l'augmentation du taux des hormones stéroïdiennes) qui sont nécessaires à l'induction de l'ovulation. Puis le manque d'oxygène va favoriser la croissance de l'ovule en stimulant l'angiogenèse folliculaire. Les ROS favorisent l'apoptose du follicule mais la concentration en FSH et en glutathion vont augmenter, pour contrecarrer l'apoptose. La concentration en œstrogènes va augmenter en réponse à l'augmentation de la concentration en FSH et éviter l'apoptose. Après le pic de LH, il existe à nouveau une augmentation du taux de ROS par surabondance de précurseurs inflammatoires post-pic. Suite à l'ovulation, le corps jaune produit de la progestérone et des ROS. En parallèle, plusieurs enzymes SOD sont actives en jeu pendant la régression du corps jaune :

- Le taux de l'enzyme SOD liée au cuivre et au zinc est inversement corrélé au taux de progestérone : sa concentration augmente dans la première phase du cycle menstruel et diminue dans la seconde phase. Cette diminution de concentration constitue une partie de l'explication de la présence de ROS pendant la seconde phase du cycle, ainsi que l'augmentation de la peroxydation lipidique. L'augmentation d'un type de progestérone, la PGF2-α, peut en partie expliquer la diminution de cette enzyme, car

elle stimule dans le corps jaune la production de l'anion SO^- par les cellules lutéales et les phagocytes.

- Le taux de l'enzyme SOD liée au manganèse augmente pendant la seconde phase du cycle menstruel, pour endiguer la progression des ROS produits par les mitochondries due à des réactions inflammatoires et à l'activité des cytokines. Elle protège de l'inflammation causée par le stress oxydant les cellules lutéales.

A noter qu'il existe un accroissement de la concentration en MDA (malonyldialdéhyde), un marqueur de la peroxydation des lipides, dans la cavité péritonéale des femmes présentant une infertilité dite inexpliquée(114,144). Cela peut suggérer une baisse du statut oxydant du liquide péritonéal (surtout le glutathion et la vitamine E), et un facteur possible de cette infertilité. L'exercice physique, en plus d'être important pour la perte de poids, peut permettre de diminuer le taux de MDA : l'exercice active la production de ROS, qui va à son tour activer la réponse antioxydante(114). Les concentrations de MDA sont également positivement corrélées au taux de cotinine, marqueur de l'exposition à la fumée de cigarette, chez les fumeuses.

Figure 1 Factors contributing to the development of oxidative stress and their impacts on female reproduction.

Figure 13 : Facteurs menant à la création de radicaux libres et leurs effets sur la fertilité féminine (d'après "The effects of oxidative stress on female reproduction : a review" du Docteur Agarwal)

a) Quels sont les micronutriments pouvant jouer un rôle sur le stress oxydant ?

Les acides aminés permettent la synthèse des protéines (structurales, de transport, et des enzymes). Or l'être humain n'est pas capable d'en synthétiser dix d'entre eux, qui doivent donc être apportés par des aliments protéinés(145).

Les minéraux les plus importants pour les échanges du corps humain sont le sodium et le potassium pour les échanges cellulaires, le chlore, et le calcium. Il y a également le fer, qui est indispensable car c'est un constituant de l'hémoglobine, qui permet au travers des globules rouges de transporter l'oxygène dans l'organisme. C'est aussi un constituant des cytochromes qui participent à l'activité mitochondriale, et un cofacteur enzymatique. Les besoins journaliers sont de l'ordre de 10 mg par jour pour les hommes à 20 mg par jour pour les femmes(145).

Les oligoéléments sont aussi des cofacteurs enzymatiques, notamment de la superoxyde dismutase(114). Le cuivre, manganèse, zinc, sélénium, iode (pour le fonctionnement

thyroïdien) et fluor (pour l'ossification)(145) sont indispensables à l'organisme. L'expression génique des récepteurs stéroïdes est dépendante des protéines en doigt de zinc, qui sont comme leur nom l'indique composées de zinc. L'élément zinc a des propriétés antioxydantes et anti-apoptotiques, et interviendrait au stade de la compaction des noyaux spermatiques. Une étude a comparé plusieurs groupes recevant des supplémentations différentes (une catégorie d'hommes infertiles ne recevait que de l'acide folique, une autre que du sulfate de zinc, et une autre une association des deux) et seule l'association de l'acide folique et du sulfate de zinc donnait des résultats encourageants : la concentration spermatique a significativement augmenté(136). Le sélénium est nécessaire à l'activité de la glutathion peroxydase, qui est formée de quatre sous-unités, ayant chacune un atome de sélénium)(136)

Les vitamines(145) constituent des précurseurs à de nombreux cofacteurs enzymatiques. Elles sont essentielles au fonctionnement métabolique quotidien et une carence en l'une d'elles provoque des symptômes rapidement. L'être humain n'est pas capable de synthétiser les vitamines, sauf deux d'entre elles :

- La vitamine B2, aussi appelée niacine, provient d'un acide aminé : le tryptophane
- La vitamine D3, ou cholécalciférol, provient du cholestérol qui va se transformer grâce au rayonnement UV sur la peau en vitamine D3

La vitamine C est un catalyseur redox ayant le pouvoir de réduire et de neutraliser les espèces réactives de l'oxygène.

Le glutathion est un antioxydant essentiel et très puissant(114) : un épuisement du taux de glutathion augmente la concentration en peroxyde d'hydrogène. De plus, on le trouve sous deux formes : réduite (GSH) et oxydée (GSSG). Le glutathion permet de former des conjugaisons avec des composés endogènes et xénobiotiques pour les éliminer dans la bile ou les urines. Ce peptide est composé de trois acides aminés (le glutamate, la cystéine et la glycine) et est naturellement présent dans les cellules animales et végétales ; ses propriétés antioxydantes proviennent du groupement thiol (grâce à la cystéine), qui peut s'oxyder et retourner à son état stable, l'état réduit de façon réversible. La prise concomitante de vitamine C et de certains oligoéléments permettent d'accroitre son action.

Dans les oocytes, la concentration en glutathion réduit (GSH) est augmentée par la cystéine et la cystéamine. Cette dernière sera ensuite possiblement convertie en hypotaurine, un autre antioxydant. La taurine est un dérivé d'acide aminé soufré, avec l'hypotaurine, qui aident à maintenir l'homéostasie redox chez les gamètes, notamment pendant la folliculogenèse. La taurine et l'hypotaurine neutralisent les produits issus de la peroxydation des lipides, tout comme la vitamine E, qui agit en interaction avec la vitamine A et la vitamine C pour réduire les radicaux lipidiques issus de cette peroxydation(114).

Dans le sperme, les spermatozoïdes possèdent des moyens très limités de défenses et ils sont très exposés aux effets des radicaux libres, d'où l'importance d'antioxydants enzymatiques et non-enzymatiques (cités ci-dessus). Les spermatozoïdes produisent physiologiquement des radicaux libres, notamment pour la fécondation de l'ovocyte (surtout pour permettre la fusion). Mais si le rapport pro-oxydants/antioxydants est déséquilibré, la présence des ROS est trop importante, et va engendrer des lésions de l'ADN et une peroxydation des lipides membranaires qui diminuera la fluidité membranaire et une dysfonction spermatique(136). Différentes études(136) ont rapporté l'intérêt de supplémenter

en vitamines anti-oxydantes les hommes infertiles. Une association testée révèle des résultats mitigés : 400 mg/j de vitamine C associée à 400 mg/j de vitamine E, 500 µg/j de zinc et 1 µmol/j de sélénium pendant 3 mois a permis une diminution de l'index de fragmentation spermatique, mais une augmentation de la décondensation spermatique, néfaste pour le développement embryonnaire. Une autre étude menée sur 20 hommes infertiles ayant reçu quotidiennement 600 mg de glutathion pendant deux mois a donné des résultats positifs sur la mobilité spermatique, et une autre avec une supplémentation quotidienne de 4g de glutathion et de 200 mg de vitamine C et E étaient administrés quotidiennement a permis d'observer une amélioration de la concentration spermatique et une diminution de l'oxydation de l'ADN(136).

b) Où trouver ces micronutriments ?

Substances nutritives bénéfiques	**Vitamine A**(72,146)	**Vitamine C**(72,146)	**Vitamine E**(72,146)
Sources alimentaires	Carotte crue, épinards, abricot Produits laitiers, beurre cru Huile de foie de morue, foie de veau, jaune d'œuf	Kiwi, fruits rouges, agrumes, abricot Tous les choux, persil, cresson, épinards	Huiles : tournesol, germe de blé, noix, arachide, olive Fruits à coque : amandes, cacahuètes, noix, noisettes, … Beurre, margarine
Valeurs nutritionnelles de référence	600 à 800 µg/j	110 mg/j (voir plus si tabagisme)	12 mg/j

Comme la vitamine C est thermolabile et s'oxyde à l'air, il est préférable de choisir une cuisson rapide à la vapeur et le trempage des aliments dans l'eau trop longtemps est à éviter. Les vitamines A et E résistent à la cuisson.

Substances nutritives bénéfiques	**Zinc**(72,146,147)	**Sélénium**(72,146,148)
Sources alimentaires	Fruits de mer et crustacés (dont les huîtres principalement) Foie, viande (bœuf, veau et agneau) Germe de blé, graines de sésame, graines de courge Champignons shiitakes	Fruits de mer (dont les huîtres), poissons gras (sardines, harengs, thon, maquereau, …) Foie de veau, œufs, viande (dinde, porc, lapin, bœuf) Germe de blé, son de blé, son d'avoine, pain de seigle, lentilles Fromages (feta, roquefort, emmental)
Valeurs nutritionnelles de référence	10 à 12 mg/j	50 à 60 µg/j

Substances nutritives bénéfiques	**Polyphénols**(72,146)	**β-carotène**(72,146,149)	**Lycopène**(72,146, 149)	**Lutéine**(72,150)
Sources alimentaires	Fruits (pomme, raisin, kaki, fruits rouges, canneberge, mangue, litchi, …) Légumes (artichaut, persil, choux, …) Pomme de terre, légumineuses Vin rouge, thé vert Chocolat noir	Fruits colorés (pêche, abricot, mangue, melon) Légumes colorés (carotte, potiron, poivron, patate douce) Jaune d'œuf Huile de palme rouge	Fruits colorés (melon, pamplemousse rose, abricot, goyave, papaye, pastèque) Légumes colorés (tomate et ses produits dérivés (jus, purée, soupe, sauce, …))	Légumes vert foncés (laitue, épinard, oseille, brocoli, choux) et jaune-orange (courges, maïs, carotte) Jaune d'œuf
Valeurs nutritionnelles de référence		1 g/j	5 à 10 mg/j	6 à 20 mg/j

Les polyphénols sont fragiles et peuvent être détruits par la cuisson, et lors des transformations industrielles des aliments. L'idéal est de consommer les aliments avec la peau (donc si possible issus de l'agriculture biologiques et frais) et le moins transformé possible(72).

Les caroténoïdes jouent un rôle dans la défense antioxydante, comme la vitamine E et le sélénium. Le β-carotène est une provitamine A, stockée dans l'organisme et se transforme en vitamine A en cas de carence (2 mg de β-carotène se transforment en 1 mg de vitamine A). Les légumes verts foncés comme l'épinard, le fenouil, le chou vert, les blettes, les brocolis sont aussi riches en caroténoïdes(149). Le lycopène est une molécule neutralisant les radicaux libres deux fois plus que le β-carotène et dix fois plus que la vitamine E. Mais il n'est présent que dans les fruits et légumes de couleur rouge(72). La lutéine, appartenant aux caroténoïdes, est un pigment jaune qui agit principalement sur la rétine (pour éviter la dégénérescence maculaire et la cataracte), mais qui possède également un effet antioxydant important. Ce n'est pas une provitamine A, le corps humain est incapable de la convertir en vitamine A ni de la synthétiser, la source est exclusivement alimentaire(72,150). Les caroténoïdes sont associés à une meilleure motilité des spermatozoïdes(151).

Substances nutritives bénéfiques	**Coenzyme Q10**(72,152)	**Arginine**(72,153)	**Carnitine**(72,154)
Sources alimentaires	Abats, bœuf, sardines Huile de canola et de soja Noix et graines	Viande rouge, volaille, poisson Légumineuses, riz brun, avoine, sarrasin Noix	Viande rouge Produits laitiers Avocat, tempeh (soja fermenté)
Valeurs nutritionnelles de référence	15 à 30 mg/j		

Le coenzyme Q10 est proche de la vitamine K de par sa structure chimique, et constitue aussi un puissant antioxydant. Elle agit comme une vitamine, en activant la production d'énergie par les cellules, car elle est nécessaire à tous les processus physiologiques qui ont besoin d'énergie. Elle est naturellement présente dans les cellules de tous les tissus et organes du corps humain (cœur, estomac, tissu gingival, foie, rein, système immunitaire, etc). L'organisme en fabrique en fonction de ses besoins, donc le coenzyme Q10 n'est pas considéré comme un nutriment essentiel. Cependant, sa synthèse diminue avec l'âge, et avec certains troubles cardiovasculaires, etc. Il est intéressant de supplémenter les hommes avec des problèmes d'infertilité, notamment ceux atteints d'asthénozoospermie, pour aider les spermatozoïdes à féconder l'ovocyte, activité nécessitant une énorme quantité d'énergie. Une suggestion de supplémentation à 200 mg/j de coenzyme Q10 pendant 6 mois permettrait de multiplier par deux les possibilités de réussite de fécondation en améliorant la mobilité des spermatozoïdes(72,152). Plusieurs essais à 300 mg 1 à 2x/j de coenzymeQ10 pendant 26 à 48 semaines ont montré des effets bénéfiques sur le sperme et sur les taux de grossesse(125).

Etant donné que les acides aminés antioxydants composent les protéines, ils sont donc concernés par la division cellulaire.

- L'arginine : elle permet au corps de fabriquer deux substances. Le monoxyde d'azote (ou oxyde nitrique) va favoriser la dilatation des vaisseaux sanguins, et la créatine qui est associée au développement et au fonctionnement des muscles(153). L'arginine favoriserait, lors de protocoles de stimulation ovarienne, une meilleure réponse à ces derniers.
- La carnitine : elle est synthétisée par l'organisme dans le foie, l'épididyme et les reins à partir de la méthionine et de la lysine retrouvées dans l'alimentation, avec la présence indispensable de vitamines (B3, B6, C), de fer et de plusieurs enzymes. Elle joue un rôle très important dans la production d'énergie (ATP) par les mitochondries permettant de transloquer les acides gras à longue chaine dans les mitochondries par la β-oxydation. Son taux étant plus faible chez les hommes infertiles, et en cas d'antécédents de prostato-épididymite abactérienne, une supplémentation en carnitine contribue à augmenter la mobilité et de la vitalité des spermatozoïdes et à diminuer le nombre des radicaux libres(136,154).

c) Conseiller des supplémentations sous forme de compléments alimentaires ?

D'après le Docteur Levy-Dutel et de l'ensemble des études publiées, aucun antioxydant seul ne peut influencer la fertilité. C'est pourquoi un ensemble de plusieurs antioxydants semble préférable. Les compléments alimentaires n'étant pas synonymes de miracle, peuvent cependant aider à générer un succès éventuel de grossesse. Un délai de six mois de traitement est nécessaire pour obtenir des résultats. Les valeurs nutritionnelles de référence sont à respecter, car une dose trop élevée d'antioxydants peut avoir l'effet inverse à celui recherché sur les cellules reproductives : par exemple, pour les spermatozoïdes, une prise à fortes doses de vitamine C, sélénium ou coenzyme Q10 est nocive. Un juste équilibre entre la supplémentation et les apports alimentaires est à trouver pour ne pas nuire aux résultats. Les patients sont invités à en parler à leur spécialiste (gynécologue ou urologue) avant toute supplémentation(72).

8. Les protéines animales et végétales

Une consommation privilégiée en protéines animales (surtout les viandes blanches et rouges) serait associée à un risque accru d'infertilité féminine due à une anovulation, alors que la consommation de protéines végétales pour remplacer des glucides (comme par exemple l'apport de légumineuses, qui serviront à la fois de féculent et d'apport protéique dans l'assiette) ou des protéines animales aurait un impact moindre sur l'infertilité(155). Il faut s'intéresser à la sécrétion d'insuline postprandiale et à la réponse au glucose, qui va différer en fonction de la source de protéines : que ce soit chez des patients diabétiques ou non, la sécrétion d'insuline va être inférieure lors de la consommation de protéines végétales (notamment le soja) et de protéines d'œuf par rapport à celle suivant la consommation de viande rouge et blanche.

Une autre piste intéressante est celle des taux circulants d'IGF-1 (*insuline growth factor-1*), aussi appelée somatomédine C(155). C'est un peptide ayant une structure et une action similaire à celle de l'insuline et pouvant se fixer sur ses récepteurs(156). Ainsi, il a une activité hypoglycémiante, et stimule la multiplication cellulaire. Un taux d'IGF-1 libre trop élevé peut être impliqué dans le développement d'un syndrome des ovaires polykystiques. Les protéines animales et végétales n'engendreraient pas le même taux circulant d'IGF-1 chez les femmes(155) : l'ingestion de protéines animales fait varier le taux d'IGF-1 alors que l'ingestion de protéines végétales non. Mais c'est une piste qui n'est pas encore assez explorée pour qu'on puisse en tirer des conclusions. Mais l'équipe du Docteur Chavarro émet tout de même l'hypothèse que remplacer les protéines animales par des protéines végétales pourrait réduire l'infertilité due à l'anovulation.

Le poisson, les fruits de mer et crustacés présentent l'avantage d'être riches en oméga-3, notamment l'EPA et le DHA : ils sont impliqués dans la régulation du stress oxydant. Une relation importante a été mise en lumière : le taux de DHA spermatique et la motilité du sperme sont positivement corrélés. On peut aussi penser à conseiller les huiles de poisson comme l'huile de foie de morue(127).

Une étude rapporte un effet négatif sur la fertilité masculine lors d'une consommation importante de soja, dû aux pesticides utilisés pour la culture du soja et à l'effet *estrogen-like* du soja(157). Chavarro et al. ont étudié l'effet de la consommation de soja sur le sperme(157), et les résultats sont les suivants : les hommes qui consomment le plus d'aliments à base de soja ont une concentration moyenne en spermatozoïdes plus basse de 41 millions de spermatozoïdes par mL de sperme par rapport à ceux qui n'en consomment pas du tout. Et la tendance est corrélée à cette analyse : plus on consomme d'aliments à base de soja, plus la concentration en spermatozoïdes diminue. De plus, la concentration du sperme ne varie pas en fonction de l'âge du consommateur de soja, mais l'IMC pourrait avoir un rôle négatif lorsqu'il est élevé : l'étude suggère que le lien entre la consommation de produits à base de soja et la concentration du sperme est plus étroit chez les hommes en surpoids ou obèses que chez les hommes maigres. Mais il n'existe pas de lien avec les autres paramètres du sperme (motilité, etc). Les phytoestrogènes, qui sont retrouvés dans les produits à base de soja, ont surtout un effet reconnu sur la fertilité masculine par l'exposition périnatale (in utero et au début de la vie). Chez des rats, plusieurs anomalies ont été observées : diminution du poids testiculaire, de la spermatogenèse, de la concentration en testostérone, FSH et DHT(157). Mais d'autres études ont retrouvé des résultats inverses(158). Il faut donc prendre des précautions avant de faire des interprétations, poursuivre et approfondir par de nouveaux travaux, pour pouvoir

conclure sur l'effet de la consommation de soja, qui explose avec les régimes végétariens et vegans, sur la fertilité.

9. Les produits laitiers

Certaines études ont établi un lien négatif entre la consommation de produits laitiers riches en matières grasses (lait entier, fromages, …) et les paramètres évaluant la qualité du sperme(127,159). Il y aurait des effets différents entre la consommation de produits au lait entier et celle de produits au lait écrémé : lorsqu'on consomme un lait faible en matières grasses, les taux circulants d'IGF-1 et d'insuline seraient plus élevés. Chez les rats, l'insuline a le potentiel d'augmenter la concentration des spermatozoïdes et leur motilité. Or, la division cellulaire que constitue la spermatogenèse requiert de l'insuline. L'IGF-1 qui possède le même type de récepteurs, peut se lier et activer les récepteurs à insuline des cellules de Leydig, qui régulent la prolifération des cellules de Sertoli(127). La consommation de produits laitiers maigres améliore donc bien les paramètres des spermatozoïdes.

10. Le régime méditerranéen

Une équipe grecque(151) a fait une étude sur des hommes entre 26 et 55 ans, sans problèmes de santé particuliers, dont certains étaient en surpoids ou obèses, et d'autres étaient fumeurs, en étudiant leurs habitudes alimentaires (plus ils adhéraient au régime méditerranéen, plus ils avaient de points). Le régime méditerranéen peut se décrire par une alimentation saine : une consommation élevée de fruits et légumes (riches en antioxydants), d'aliments à base d'oméga-3 (poissons, huile d'olive, …), de légumineuses, de céréales complètes, et peu de viande, d'acides gras saturés et d'alcool. Les résultats confirment ceux d'autres études : plus on adhère au régime méditerranéen, plus le nombre total de spermatozoïdes et leur motilité augmentent(160).

Chez les hommes, l'asthénozoospermie est favorisée par la consommation accrue de viandes transformées, de produits laitiers, et de sucres. Le risque est diminué en consommant plus de fruits et légumes, de la volaille, des fruits de mer et des produits à base de lait écrémé(161). Les mêmes chercheurs ont conclu quelques années plus tard qu'un apport trop élevé d'acides gras saturés était corrélé positivement avec le risque d'asthénozoospermie(159). En revanche, les apports élevés de certaines vitamines et oligoéléments (vitamine B9, C, D, E, sélénium), d'acides gras polyinsaturés et des fibres ont l'effet inverse sur cette corrélation(127). La consommation élevée de fruits, légumes, poulet, poissons, et produits à base de céréales complètes a prouvé une amélioration de la mobilité du sperme, et ceci est une méthode saine et pas trop coûteuse pour améliorer un paramètre de la fertilité(162). Il faut ajouter une note qui peut être intéressante : une équipe a fait une analyse transversale de plusieurs résultats d'études, et a conclu qu'une consommation riche en produits carnés aboutit à une concentration de sperme plus élevée que la consommation élevée de fruits, légumes et poissons(160).

Le régime méditerranéen n'évoque pas beaucoup les apports en féculents. Cependant il faut se méfier des aliments riches en amidon comme la pomme de terre : elle a un potentiel de charge glycémique assez élevé, et la réponse insulinique en sera plus importante lors de sa consommation. Or, une réponse insulinique importante est associée au stress oxydant, à un

état inflammatoire chronique, et à risque accru de développer un diabète de type 2(127). Le métabolisme du glucose est important dans la spermatogenèse, mais une hyperglycémie est délétère, notamment au niveau de la motilité(127).

Chez les femmes, l'intérêt d'adhérer au régime méditerranéen est important. Karayiannis et al. ont étudié, certes chez des femmes non obèses, les effets du régime méditerranéen sur la fertilité des couples avant une FIV(124). Cependant, les conclusions tirées de cette étude pourraient servir pour toutes les femmes infertiles, malgré le fait que le lien n'ait pas été montré dans cette étude. Les chances de grossesse arrivant à terme, pour les femmes ayant suivi ce régime, ont été beaucoup plus importantes pour les femmes âgées de moins de 35 ans, car l'âge est un facteur d'infertilité non modifiable … Il a aussi été démontré que les antioxydants ont deux effets positifs(124) : administrés 3 mois avant des cycles de FIV, la qualité de l'oocyte est améliorée, et l'augmentation des apports dans l'alimentation est associé à un temps plus court de conception (mais l'effet est variable en fonction de l'âge et de l'IMC de la femme). Il est même plus intéressant de conseiller un régime méditerranéen, qui va apporter les antioxydants dans des proportions plus physiologiques et idéales pour éliminer les espèces réactives de l'oxygène abimant l'endomètre, que des suppléments, qui constituent des apports plus importants(114,124).

11. Les produits riches en sucre

Sans surprise, de nombreuses études(127) ont prouvé le lien entre la prise de sucre trop importante (et de boissons sucrées) et le risque de développer une obésité, un syndrome métabolique et un diabète de type 2. De plus, la résistance à l'insuline qui s'installe va provoquer des troubles dans la qualité du sperme produit, par augmentation du stress oxydant.

Salas-Huetos et al. concluent sur les facteurs nutritionnels modifiant la fertilité masculine :

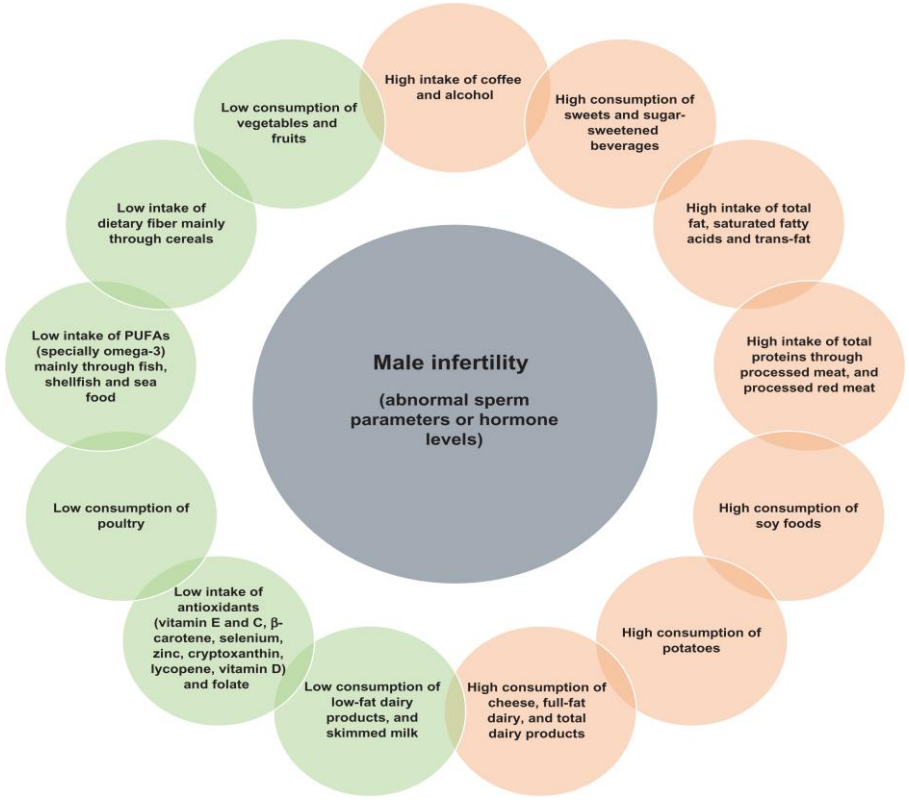


Figure 14 : Relevé des facteurs nutritionnels associés positivement (en vert) et négativement (en orange) à la fertilité masculine (d'après "Dietary patterns, foods ans nutrients in male fertility parameters ans fecundability" du Docteur Salas-Huetos)

III. Faut-il établir un score de fertilité ?

Des équipes scientifiques se sont intéressées à créer une sorte de score de fertilité, en évaluant les habitudes d'alimentation et de mode de vie des patients qui viennent en consultation de PMA.

L'équipe du Docteur Hammiche a établi, par rapport aux recommandations nutritionnelles néerlandaises de 2009, un suivi de patient à 3 mois d'intervalle, pour créer un « score diététique préconceptionnel »(163). Les critères mesurés sont la taille et le poids (pour calculer l'IMC), la circonférence des hanches et la pression artérielle, les patients fumeurs ou non. Une prise de sang est effectuée pour suivre les taux de vitamine B9 et B12, et un questionnaire alimentaire est à remplir comprenant six questions :

- Consomment-ils des féculents à chaque repas ?
- Utilisent-ils des huiles/graisses mono ou poly-insaturées ?
- Consomment-ils au moins 200g de légumes par jour ?
- Consomment-ils au moins deux portions de fruits/j
- Consomment-ils au moins trois ou quatre portions de viande/semaine ?
- Consomment-ils au moins une à deux portions de poisson/semaine ?

Une réponse positive ne donne pas de point, une réponse négative donne un point. Le score final calculé va de 0 à 6, où la valeur 6 indique une alimentation inadaptée. Aucun couple n'a eu un score de 0. Plus de 50% des femmes ne mangent pas la bonne portion de féculents, poissons et légumes, mais sont bien adaptées au niveau des portions de viande, graisses et fruits. Les hommes n'ont pas exactement les mêmes résultats, n'ayant pas les bonnes portions de légumes et poissons, mais comme chez les femmes, les portions de viande, graisses et fruits sont correctes, en plus des féculents.

Dans le même document, le Docteur Hammiche fait référence au « score de risque de reproduction de Rotterdam », aussi nommé « R3 score ». Ce score est intéressant car il se base sur les preuves scientifiques de facteurs de risques nocifs et modifiables reliés au mode de vie des patients. Ce R3 score comprend les facteurs de risque suivants :

- Absence de supplémentation en acide folique
- Utilisation de médicaments
- Tabagisme
- Consommation d'alcool
- Consommation de caféine (six tasses/j)
- Consommation de drogues
- Absence d'exercice physique
- Risque d'infections (y compris rubéole, toxoplasmose, listériose)
- IMC
- Tour de taille (femme > 88 cm, homme > 102 cm)
- Rapport taille-hanche (0,8)
- Tension artérielle (> 160/90 mmHg)

Chaque facteur de risque vaut un point, et on additionne tous les points pour calculer la note totale. Le score maximum pour une femme est de 13, pour un homme de 10 (car on enlève la question sur la supplémentation en acide folique, le risque d'infection, et le rapport taille-hanche). La question du risque d'infections fait référence aux consommations de produits à risque comme la viande et le poisson cru, les fromages au lait cru, les crudités, etc (pour la listériose et la toxoplasmose) ainsi qu'à la possibilité que les vaccins ne soient pas à jour (notamment le ROR).

Elle associe ce score au score diététique préconceptionnel pour faire une évaluation trois mois plus tard, le but étant d'améliorer ce score pour augmenter les chances de grossesse. Les résultats sont largement visibles.

- Le score diététique préconceptionnel a diminué de 2,6 à 2,4 en moyenne chez les femmes et de 2,5 à 2,2 chez les hommes.
    - Le pourcentage de femmes consommant la portion recommandée de fruits/semaine a bondi de 65 à 80%, et de 39 à 52% en ce qui concerne la portion recommandée de poisson/semaine.
    - Chez les hommes l'amélioration est notable également : la portion recommandée de fruits a été suivie par 68% des hommes au bout de trois mois contre 49% au début du test.
- Au niveau du R3 score, les résultats étaient encore plus visibles : il est passé de 4,7 à 3,1 en moyenne chez les femmes et de 3,0 à 2,0 chez les hommes.
    - Les femmes ont diminué leur consommation d'alcool, et ont fait plus d'exercice physique et sont plus nombreuses à être supplémentées en acide folique

- Les hommes ont surtout diminué leur consommation d'alcool

Ces résultats sont encourageants et prouvent l'importance de faire un point avec les patients qui arrivent en consultation de PMA, ou encore ceux qui viennent à l'officine en se confiant parce qu'ils ont du mal à avoir un enfant. C'est un premier pas vers une future grossesse.

IV. La chronobiologie

La chronobiologie étudie les rythmes biologiques dans l'organisme(164). Les organes assurent différentes fonctions qui obéissent à des ruthmes biologiques, eux-mêmes orchestrés par des horloges biologiques et influencés par l'environnement via des synchroniseurs (production d'hormones, régulation de la pression artérielle et de la température corporelle, fréquence cardiaque, etc). Des troubles de cette horloge interne peuvent avoir des conséquences néfastes sur le sommeil, le métabolisme, le système cardiovasculaire, etc.

La chronobiologie peut aider les couples pour surmonter leurs problèmes de poids et/ou d'infertilité. C'est une science de plus en plus étudiée, plusieurs branches de la médecine s'y intéressent(165) : on parle de chrono-endocrinologie, de chrono-diététique, chrono-pharmacologie, etc.

1. Définitions de quelques concepts(164,165)

Le rythme biologique est une alternance de pics et de creux sur une période spécifiée, c'est une variation temporelle prévisible et régulière. Le rythme circadien est endogène : c'est l'organisme qui le génère et le régule.

Il existe d'autres rythmes qui n'ont pas la même durée, comme par exemple le cycle menstruel qui dure 28 jours et qui se nomme « rythme circamensuel », ou encore l'insuline qui a un rythme circadien et un rythme annuel saisonnier, soit un « rythme circannuel »

2. Où se situe notre horloge interne et comment fonctionne-t-elle(164–166) ?

L'horloge interne centrale se situe dans l'hypothalamus, au croisement du nerf optique et du chiasma : deux noyaux suprachiasmatiques contenant chacun 10 000 neurones, génèrent une activité électrique, s'exprimant vers 23h. L'expression de cette activité électrique est contrôlée par des gènes codants qui s'expriment de façon cyclique sur 24 heures.

Il existe des horloges dites secondaires dans les tissus périphériques, organes et cellules qui ont des fonctions essentielles dans l'organisme : cœur, muscles squelettiques, reins, poumon, foie, cerveau, rétine, pancréas, tissu adipeux, etc. Elles permettent d'adapter l'activité de l'organe en question pour en augmenter l'efficacité, en fonction de l'environnement. Cependant, elles sont contrôlées par l'horloge interne centrale. Elles reçoivent des signaux concernant l'état énergétique de la cellule, et en retour régulent des voies métaboliques, des processus physiologiques et biochimiques.

Les rythmes sont influencés par des synchronisateurs : des facteurs endogènes (hormonaux et génétiques) et exogènes (les alternances lumière/obscurité, repos/activité, variations de

températures extérieures, phase de repas/phase à jeun, etc) entraînent un risque de désynchronisation : lésion des noyaux suprachiasmatiques, vieillissement, pathologies, jet lag, travail de nuit, etc

Une désynchronisation de ces rythmes entraine des perturbations au niveau du sommeil, de la prise alimentaire, etc et peut amener à un risque accru de développer des troubles cardiovasculaires et métaboliques, des cancers, et d'autres pathologies (anxiété, dépression, etc). En effet, les horloges périphériques communiquent entre elles par des moyens encore inconnus, mais peuvent avoir des retentissements sur le corps entier. Les repas riches en graisse par exemple vont avoir des effets sur le foie, le sérum, le cerveau en perturbant le métabolisme des molécules circulant dans ces organes.

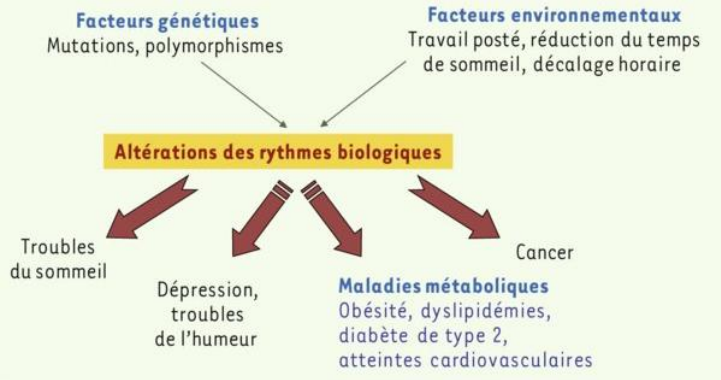


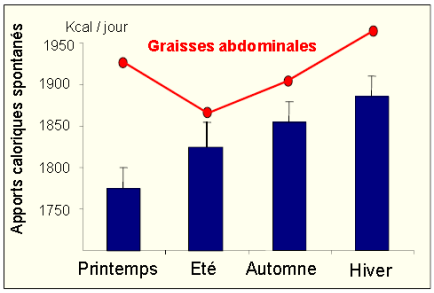
Figure 15 : Causes et conséquences d'une altération des rythmes biologiques (d'après "Horloges circadiennes et métabolisme" de Hélène DUEZ)

3. Désynchroniseurs du mode de vie actuel ayant un impact sur le métabolisme

La lumière bleue à LED(164) : Elle est émise par les écrans (smartphones, ordinateur, télévision). On les utilise beaucoup le soir, et en cas d'exposition prolongée à ces écrans, il y a une diminution de la somnolence par augmentation de la vigilance, ce qui va retarder l'endormissement et provoquer une dette de sommeil. En effet, par rapport à la lumière blanche de même intensité, elle active 70 fois plus de photorécepteurs dans la rétine. Les noyaux suprachiasmatiques reçoivent donc le message d'une exposition massive à la lumière. En plus des troubles du sommeil, il existe une augmentation du risque de développer des troubles métaboliques (surpoids, obésité, diabète), positivement corrélé au temps passé devant les écrans. Ce risque est causé par la sédentarité, mais pas uniquement : le rythme circadien est perturbé.

La prise alimentaire(164,165,167) : Les horloges biologiques sont directement impactées par le rythme des prises alimentaires, et peuvent facilement être perturbées. Les personnes qui mangent tout au long de la journée de petites quantités ou pendant la nuit sont plus sujets aux troubles métaboliques que les personnes qui mangent les mêmes quantités mais lors de repas réguliers. Les horloges périphériques se trouvent perturbées, mais il n'y a pas de modification de l'horloge centrale. De plus, en fonction des saisons, le corps ne stocke pas de la même façon l'énergie : on parle de saisonnalité de la balance énergétique. En automne et en hiver,

le corps fait des stocks : il y a augmentation du poids corporel car il y a une mise en réserve de graisses. Les décalages temporels entre les apports alimentaires et les besoins énergétiques vont entrainer une adaptation inhabituelle pour l'organisme : en période d'activité, si l'organisme ne peut pas produire de l'énergie en puisant dans les glucides disponibles dans le sang, il va libérer des acides gras dans le sang sous l'effet de l'insuline. Ces acides gras vont ensuite se lier et activer le récepteur PPARα, se trouvant dans le noyau des cellules et régulant l'expression de nombreux gènes qui vont pouvoir s'exprimer alors que l'organisme n'en a pas besoin. C'est alors que surviennent des troubles métaboliques : augmentation du cholestérol, apparition d'une résistance à l'insuline, qui vont provoquer l'apparition de troubles dans la production d'hormones, neurotransmetteurs, etc. On retrouve cette situation notamment chez les travailleurs de nuit qui s'alimentent en journée, et vice-versa pour les personnes qui ont un rythme de vie normal mais qui vont avoir des fringales nocturnes.



(Méjean et al 1994)

Figure 16 : Variation du stockage de graisses et des apports caloriques en fonction de la saison (d'après le cours de Chronobiologie du Docteur DUBOIS)

La chrononutrition(165,168,169) : Quotidiennement, deux phases cohabitent : une phase d'éveil (avec activité métabolique élevée, synthèse moléculaire donc anabolisme) qui correspond à la période où on souhaite manger, et une phase de sommeil (avec une faible activité cellulaire et une forte dégradation moléculaire donc catabolisme) qui est la période de jeûne. Physiologiquement, la température corporelle varie dans la journée. Il a été observé lors d'une étude que la température corporelle était similaire jour comme nuit chez les souris dont les noyaux suprachiasmatiques ont été supprimés et qui avaient perdu leur rythme activité/veille. Les noyaux suprachiasmatiques contrôlent le comportement alimentaire, la synthèse des hormones et les rythmes biologiques de ces hormones :

- Le cortisol et l'insuline : le cortisol présente un pic prédominant à 8h suivi de trois pics moins importants à 13h, 16h et 20h. S'ensuivent les pics d'insuline à 11h, 14h, 17h et 20h.
    - L'organisme étant pré-programmé, il est souhaitable de faire trois repas principaux, et une collation à 16h. Les grignotages dérèglent les rythmes.
    - Deux hormones régulent l'absorption des nutriments. Le cortisol est catabolisant, et l'insuline anabolisante.
- La ghréline : l'hormone de la faim est sécrétée selon 3 pics correspondant aux heures des repas (7h, 12h et 19h)
- La leptine : l'hormone de la satiété est sécrétée pendant la nuit, notamment pour éviter les fringales nocturnes

La désynchronisation des rythmes hormonaux et métaboliques crée un déséquilibre favorisant des pathologies. Le concept de « chronobésité » a été proposé par l'équipe de Delezie au

CNRS de Strasbourg pour évoquer « une surcharge lipidique causée par une désorganisation circadienne »(170).

La faim physiologique est contrôlée par notre horloge centrale, notamment par la sérotonine produite, et elle s'adapte au rythme jour/nuit grâce à la glande pinéale, qui produit la mélatonine à partir de la sérotonine. L'alimentation est le synchroniseur le plus puissant après la lumière, c'est pourquoi une régularité dans l'heure des repas est primordiale pour maintenir les rythmes biologiques, et l'adaptation de nos apports nutritifs en fonction de nos besoins. De plus, le métabolisme et le rythme circadien correspondent : l'alimentation se fait sur 24h, et les fonctions biologiques sont réglées sur le rythme circadien. C'est pourquoi on peut optimiser les comportements et besoins alimentaires aux fonctions physiologiques. Il faut faire attention aux régimes dont les signaux métaboliques peuvent déréguler l'horloge centrale :

- Les régimes hypocaloriques : l'horloge centrale va augmenter ses réponses circadiennes à la lumière
- Les régimes hypercaloriques : c'est l'inverse, l'horloge centrale va ralentir et diminuer ses réponses circadiennes à la lumière

Le fait de manger uniquement lors de notre phase « active » a permis d'observer chez des souris une diminution du taux de triglycérides hépatiques par rapport à des souris qui ont mangé durant leur phase de « repos »(169). De plus, les souris nourries lors de leur phase de repos ont développé une résistance à l'effet incrétine de GLP-1.(169) S'alimenter uniquement pendant notre phase active permet de limiter l'adiposité et les troubles métaboliques, notamment la stéatose hépatique.

En journée, l'organisme utilise les aliments et/ou ses réserves pour fournir de l'énergie, alors que le soir, il les utilise pour stocker de l'énergie, ce qui va entrainer une prise de poids(169). Chez les rongeurs chez qui on a stimulé les noyaux suprachiasmatiques par une exposition intense à la lumière en phase de repos, il a été observé une hyperglycémie induite par les voies adrénergiques et une augmentation de l'expression des gènes gluconéogéniques(169). Le fait de perturber la phase de repos va perturber la synthèse de mélatonine. Or la mélatonine semble jouer un rôle important dans l'homéostasie métabolique en jouant sur la concentration d'insuline plasmatique et il faut se rappeler de son importance sur la régulation du système circadien(169). Le rôle du microbiote intestinal peut être intéressant aussi au niveau de la chrononutrition. L'horloge circadienne des cellules épithéliales intestinales, en absence de microbiote, a été perturbée et des souris ont développé des troubles métaboliques, et une dysbiose (déséquilibre de la flore intestinale). Il existe donc un lien entre l'horloge circadienne et la composition du microbiote(169).

Voici comment doivent être composés nos repas idéalement :

- Petit-déjeuner vers 7/8h, 30 à 45 minutes après le réveil : protéines + un produit apportant de bonnes graisses + un apport de vitamine D + un fruit + une source de magnésium
    - Il faut éviter les sucres rapides car les récepteurs à l'insuline sont très sensibles en début de journée, cela créerait une hypersécrétion réactive d'insuline
- Déjeuner vers 12/13h : repas complet avec protéines, féculents, fruits/légumes

- Collation vers 16/17h : Privilégier un fruit, ou du chocolat. Un produit sucré à cette heure-ci est idéal pour faciliter la pénétration du tryptophane dans le cerveau, pour qu'il se transforme en sérotonine, puis en mélatonine le soir.
- Diner vers 19/20h : il doit être facilement digéré, mais assez copieux pour tenir jusqu'au lendemain et éviter les hypoglycémies nocturnes. Eviter les protéines carnées, privilégier les glucides à sucres lents, ainsi que fruits et légumes, et des bonnes graisses (oméga 3), et une source de magnésium.

4. Comment la chronobiologie influence-t-elle la fertilité ?

Il existe une saisonnalité de la reproduction, entrainant une saisonnalité des naissances. En effet, en automne, la fertilité est maximale et des comportements sexuels également favorables : en effet, les rythmes hormonaux sont variables et les taux de testostéronémie et d'ovulation sont plus élevés en automne. Cependant, les conditions environnementales jouent un rôle primordial (l'alimentation et le climat plus froid amènent à des rapports plus fréquents en automne). Cela fait observer un pic de naissances aux mois de mai/juin.

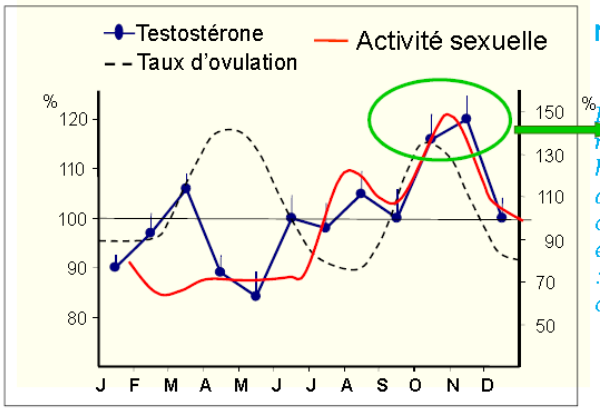


Figure 17 : Variation de l'activité sexuelle et de la fertilité au cours de l'année (d'après le cours de Chronobiologie du Docteur DUBOIS)

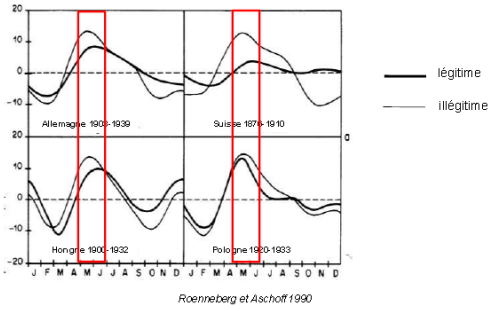


Figure 18 : Illustration de la saisonnalité des naissances en fonction des pays (d'après le cours de Chronobiologie du Docteur DUBOIS)

Les hormones sont sécrétées selon des rythmes saisonniers en plus des autres rythmes auxquelles elles sont sujettes(165,171). La chronobiologie prend en compte plus de paramètres : par exemple que la testostérone a un pic de sécrétion physiologique vers 8h. Le Professeur Reinberg suggère même de prendre en compte la variabilité saisonnière dans l'interprétation d'examens comme le spermogramme, car il ne faut pas confondre cette variation saisonnière avec les problèmes pathologiques(171).

5. Quels conseils donner aux couples concernés par ces découvertes ?

Nous pouvons rappeler des règles hygiéno-diététiques(165) pour se « relier à son horloge biologique » et maintenir l'organisation temporelle :

- Avoir une heure fixe de réveil, pas trop décalée entre la semaine et le week-end
- Apprendre à écouter son corps et ressentir les sensations de faim, de sommeil et suivre ses manifestations
- Alterner clairement le repos et les activités
- Rythmer son quotidien par des activités ritualisées, qui permettent à son corps de savoir à quel moment de la journée il se trouve
- Savoir ralentir en soirée et diminuer les écrans, surtout 30 minutes avant le coucher

On peut aussi suggérer des plantes adaptogènes pour renforcer notre organisme face aux agressions. Les plantes adaptogènes sont une aide pour faire face à des tensions et au maintien de l'équilibre homéostatique. En effet, l'administration répétée de ces substances végétales protège du stress, de la même façon que l'exercice physique : il se produit une réponse d'adaptation non spécifique prolongée, avec une augmentation de l'endurance. D'après les travaux de Panossian, ces plantes agissent comme des « eustressors », induisant un bon stress, et des bonnes réactions physiologiques. L'administration d'une dose d'une plante adaptogène permet d'avoir déjà des effets sur les sportifs, les rendant plus alertes. L'effet contre le stress n'est pas le résultat d'une inhibition de la réponse au stress, mais celui des changements adaptatifs de l'organisme en réponse à cette répétition des doses. Panossian appelle les plantes adaptogènes des « stress-agonists », car les changements opérés sont une réponse à l'effet agoniste du stress de la drogue(172). Une petite dose permet de répondre à une situation tendue devant être rapidement traitée, en stimulant rapidement les surrénales : elles contrôlent la réponse aigue à un agent stressant en libérant des catécholamines, de l'ATP, de l'oxyde nitrique, des neuropeptides, et des eicosanoïdes. La répétition des doses amène des effets bénéfiques sur les patients touchés par un stress ou des maladies chroniques. En effet, les bénéfices sont associés à l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien, qui va réguler les pics d'adrénaline, de cortisol et la libération d'oxyde nitrique (modulant la libération de certaines hormones et ayant un rôle de dilatation des vaisseaux notamment dans les systèmes digestif, cardiovasculaire)(172).

Les plantes adaptogènes les plus connues sont le ginseng, l'éleuthérocoque, la rhodiole.

Conclusion

De plus en plus de personnes souffrent de surpoids et d'obésité. Cela va engendrer des maladies cardiovasculaires et métaboliques, mais va aussi affecter leur santé reproductive. Au fil des années, de nombreuses politiques ont été mises en place pour améliorer la santé de la population, donner de nouvelles habitudes alimentaires. Mais malgré toutes ces mesures, l'IMC de la population française croit avec l'âge, et de nombreux enfants, qui seront un jour des adultes avec des problèmes de santé, souffrent déjà de problèmes de poids. C'est un problème sociétal qui va prendre de l'ampleur.

Cette thèse énumère les différentes causes physiologiques et pathologiques auxquelles peuvent être confrontées les personnes souffrant d'infertilité : l'âge, des déséquilibres hormonaux, des problèmes anatomiques, certaines pathologies, etc. Elle met aussi en lumière des facteurs parfois moins connus par les professionnels de santé comme ayant un impact négatif sur la santé reproductive : les habitudes de vie moderne, les pesticides, les produits chimiques néfastes utilisés dans différents métiers, dans nos intérieurs, notre rythme et notre hygiène de vie, les nouvelles technologies, etc. Ce sont des problématiques qu'il est parfois compliqué, voire impossible d'améliorer. Cependant, il faut que tout le monde ait le même discours sur la direction à emprunter pour amener les couples à pouvoir concrétiser leur projet d'enfant.

Le thème de l'infertilité liée aux problèmes de poids et au mode de vie moderne n'est pas nouveau, mais intéresse de plus en plus les scientifiques, montrant l'engouement pour un nouvel enjeu de santé publique. Le pharmacien d'officine a son rôle d'éducation à jouer auprès des couples qui présentent des difficultés à concevoir. Il se doit de savoir repérer les premiers signes de difficultés en posant certaines questions, lors de la dispensation de tests d'ovulation ou de multiples tests de grossesse. Il sera à leurs côtés pour leur apporter du soutien, leur expliquer quelles bonnes habitudes adopter, et quelles mesures hygiéno-diététiques leur seront favorables avant de devoir procéder à la prise de traitements. Dans cette thèse, il ne nous a pas semblé pertinent de définir les techniques de procréation médicalement assistée en détails, ni de nous pencher sur les traitements aidant à la stimulation ovarienne, notre but étant de rester focalisé sur les habitudes de vie à corriger, sur des conseils pouvant être appliqués avant même la première consultation dans un centre spécialisé. Dans l'annexe réalisée sont relatés quelques points importants à vérifier avant de concevoir un enfant, à savoir si les vaccinations à jour, les démarches pour un changement de traitement dans certaines maladies chroniques afin de ne pas donner de molécule tératogène, le sevrage en tabac et alcool si besoin, ainsi que la réponse à quelques idées reçues par la population féminine notamment.

L'avenir scientifique sur ce domaine de recherche est prometteur. D'ici quelques années, les connaissances en la matière seront bien plus fournies encore, et nous verrons si les pistes abordées dans cette thèse sont validées ou si de nouvelles voies s'ouvrent pour aider les patients, avec ou sans traitement de PMA, à avoir des enfants.

Bibliographie

1. Inserm. Les Enquêtes Nationales Périnatales [En ligne]. EPOPé. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/grandes-enquetes/enquetes-nationales-perinatales

2. Institut Francophone International de Lutte contre l'Infertilité. L'infertilité [En ligne]. IFILI. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: https://institut-francophone-infertilite.org/quest-ce-que-linfertilite/

3. Inserm. Infertilité [En ligne]. Inserm - La science pour la santé. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilite

4. OMS | Obésité et surpoids [En ligne]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/

5. McGee DL, Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. Ann Epidemiol. févr 2005;15(2):87-97.

6. Czernichow S, Kengne A-P, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. Obes Rev. sept 2011;12(9):680-7.

7. Obésité [En ligne]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite

8. Larousse É. Définitions : surpoids - Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/surpoids/75833

9. Haute Autorité de Santé - Dépister et prendre en charge le surpoids et l'obésité [En ligne]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2022434/fr/depister-et-prendre-en-charge-le-surpoids-et-l-obesite?xtmc=&xtcr=10

10. Définition et épidémiologie de l'obésité [En ligne]. Obésité et surpoids de l'enfant Hôpital Robert-Debré. 2014 [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: http://obesite-robertdebre.aphp.fr/definition-epidemiologie-obesite/

11. WHO :: Global Database on Body Mass Index [En ligne]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

12. Haute Autorité de Santé - Recherche [En ligne]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee?portlet=c_39085&search_antidot=&cidsf=c_1151804

13. Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques - Réussir les ECNi - Chapitre 24 ITEM 251 [En ligne]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: https://www-elsevierelibrary-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/epubreader/endocrinologie-diabtologie-et-maladies-mtaboliques81919

14. Boirie Y. Obésité : physiopathologie et conséquences. Société Française des Infirmiers Anesthésistes - Congrès de la SFMU 2009. 2009;8.

15. L'obésité dans le monde (OCDE 2017) [En ligne]. CERIN. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: https://www.cerin.org/rapports/lobesite-dans-le-monde-ocde-2017/

16. PNNS_2011-2015.pdf [En ligne]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS_2011-2015.pdf

17. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban) 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence. :43.

18. Situation nutritionnelle en France selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme National Nutrition Santé (PNNS) Résumé des résultats présentés au colloque PNNS, 12 décembre 2007 [En ligne]. 2007. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante

19. ENNS : étude nationale nutrition santé / Enquêtes et études / Nutrition et santé / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [En ligne]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante

20. InVS. Etat des lieux de la situation nutritionnelle en France : premiers résultats (ENNS 2006) [En ligne]. 2008. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante

21. Ministère de la Santé. Plan Obésité 2010 - 2013 [En ligne]. Disponible sur: http://www.mangerbouger.fr/PNNS/Le-PNNS/Qu-est-ce-que-le-PNNS

22. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016 / 2017 / Environnement et santé / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [En ligne]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2017/Etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-Esteban-2014-2016

23. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. [cité 22 sept 2017];(BEH n°13/2017). Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/12/index.html

24. Les examens et analyses / Esteban / Environnement et santé / Dossiers thématiques / Accueil [En ligne]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Esteban/Les-examens-et-analyses

25. Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. Bull Epidémiol Hebd 2017. BEH n°13/2017:234-41.

26. Inserm, INRA, CRNH, CNEG. L'étude SU.VI.MAX 2: Comportement alimentaire et qualité du vieillissement. Projet COMPALIMAGE. :28.

27. Hercberg S, Czernichow S, Galan P. Antioxidant vitamins and minerals in prevention of cancers: lessons from the SU.VI.MAX study. British Journal of Nutrition. août 2006;96(S1):S28-30.

28. Les résultats de l'étude SUVIMAX : un cancer sur trois évité chez l'homme [En ligne]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: http://www.esculape.com/textes/suvimax_2003.html

29. Assmann KE, Andreeva VA, Jeandel C, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. P222: Vieillissement en bonne santé après une période de supplémentation quotidienne en nutriments antioxydants : une analyse post-hoc de l'essai « SUpplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants » (SU.VI.MAX). Nutrition Clinique et Métabolisme. 1 déc 2014;28:S185.

30. Assmann K, Andreeva V, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. Association prospective entre l'adhérence à la diète méditerranéenne et un concept multidimensionnel du vieillissement en bonne santé. Nutrition Clinique et Métabolisme. 1 févr 2017;31(1):60.

31. Inserm, KANTAR HEALTH, Roche. OBEPI 2012 : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [En ligne]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf

32. Roche, KANTAR HEALTH, Inserm. ObEpi-Roche 2012 : enquête nationale sur l'obésité et le surpoids [En ligne]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: http://www.roche.fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html

33. INSERM US14-- TOUS DROITS. Orphanet: Obésité par déficit du récepteur de la mélanocortine 4 [En ligne]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=71529

34. Dubern B, Hooton H, Alili R, Yei F, Bihan JL, Tounian P, et al. Rôle des mutations du récepteur de type 4 aux mélanocortines dans l'obésité infantile. /data/revues/09850562/002400S1/21/ [En ligne]. 7 déc 2010 [cité 15 avr 2019]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/275340

35. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene. New England Journal of Medicine. 20 mars 2003;348(12):1085-95.

36. Froguel P. Récepteurs de la mélanocortine et obésité humaine. Médecine/sciences. févr 2001;17:266-8.

37. Fumeron F. Génétique des obésités humaines. In: Bastard J-P, Fève B, éditeurs. Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux [En ligne]. Paris: Springer Paris; 2013. p. 359-80. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0332-6_24

38. INSEE. Le temps de l'alimentation en France. [cité 18 avr 2019];1417. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281016

39. Obésité : pourquoi prend-on du poids ? [En ligne]. Obésité. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: https://www.obesite.com/comprendre/pourquoi-prend-on-du-poids

40. Recommandations-professionnelles-sur-le-thème-Sommeil.VF_.pdf [En ligne]. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: http://www.sfrms-sommeil.org/wp-

content/uploads/2014/12/Recommandations-professionnelles-sur-le-th%C3%A8me-Sommeil.VF_.pdf

41. Inserm. Obésité [En ligne]. Inserm - La science pour la santé. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite

42. Pierre-Lecocq K. Flore intestinale et obésité [En ligne]. CERIN. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: https://www.cerin.org/etudes/flore-intestinale-obesite/

43. Société Française d'Endocrinologie. Obésité de l'enfant et de l'adulte - Item 251 UE8 [En ligne]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: http://www.sfendocrino.org/article.php?id=828#III

44. Madani M. Physiologie de la thyroïde - Université de Constantine 3 Faculté de Médecine [En ligne]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physio2an-thyroide2017madani.pdf

45. Dossier : Poids et hormones sexuelles chez la femme [En ligne]. Institut Danone. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: http://institutdanone.org/objectif-nutrition/poids-et-hormones-sexuelles-chez-la-femme/dossier-poids-et-hormones-sexuelles-chez-la-femme/

46. INSERM US14-- TOUS DROITS. Orphanet: Hypercortisolisme [En ligne]. [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8667&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=553&Ziekte(n)/ziektegroep=Hypercortisolisme&title=Hypercortisolisme&search=Disease_Search_Simple

47. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. Définition de LIPIDE [En ligne]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: http://www.cnrtl.fr/definition/lipide

48. Touitou Y. Biochimie : structure des glucides et lipides - Cours de PACES [En ligne]. [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SGLbioch/SGLbioch.pdf

49. Faculté de Médecine de la Sorbonne. FMPMC-PS - Biochimie : structure des glucides et lipides - Niveau PACES - Chapitre 3 : structures des membranes biologiques [En ligne]. [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SGLbioch/POLY.Chp.3.html

50. Universalis E. CHOLESTÉROL [En ligne]. Encyclopædia Universalis. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: http://www.universalis.fr/encyclopedie/cholesterol/

51. Universalis E. ATHÉROSCLÉROSE [En ligne]. Encyclopædia Universalis. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: http://www.universalis.fr/encyclopedie/atherosclerose/

52. Tordjman J. Histologie et histopathologie du tissu adipeux dans l'obésité. In: Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux [En ligne]. Springer; 2012. p. 69-77. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/278707272_Histologie_et_histopathologie_du_tissu_adipeux_dans_l'obesite

53. Seigneurin D, McLeer Florin A. Cours sur le tissu conjonctif (PACES) - Université de Grenoble [En ligne]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/florin_mcleer_anne/florin_mcleer_anne_p02/florin_mcleer_anne_p02.pdf

54. Faculté de Médecine de la Sorbonne. FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PACES [En ligne]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.4.5.html

55. Faivre B, Foliguet B. Histologie - Etude des tissus (PACES) - Université de Lorraine. 2011; Université de Lorraine.

56. Ricquier D. Tissu adipeux brun : fonction et développement. In: Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux. Springer; 2012. p. 53-68.

57. Larousse É. Définitions : homéothermie - Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hom%C3%A9othermie/40217

58. Faculté de Médecine de la Sorbonne. FMPMC-PS - Réserves Energétiques [En ligne]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/REbioch/POLY.Chp.7.52.html

59. Leptine. In: Wikipédia [En ligne]. 2018 [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Leptine&oldid=155157786

60. Ailhaud G. L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine. médecine/sciences. 1998;14(8-9):858.

61. Universalis E. OBÉSITÉ [En ligne]. Encyclopædia Universalis. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: http://www.universalis.fr/encyclopedie/obesite/

62. Pénicaud L, Lorsignol A. Dialogue entre tissus adipeux blancs et cerveau. In: Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux. Springer; 2012. p. 173-87.

63. Neuropeptide. In: Wikipédia [En ligne]. 2017 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Neuropeptide&oldid=141377996

64. Universalis E. Prise alimentaire - ALIMENTATION [En ligne]. Encyclopædia Universalis. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: http://www.universalis.fr/encyclopedie/alimentation-aliments-prise-alimentaire/

65. Bastard JP, Vatier C, Fève B. L'adiponectine : une adipokine aux multiples visages. In: Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux. Springer; 2012. p. 189-203.

66. Netgen. Le tissu adipeux : un véritable organe endocrine [En ligne]. Revue Médicale Suisse. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2424/22822

67. Barouki R, Clément K. Le tissu adipeux : stockage, source et cible des polluants. In: Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux [En ligne]. Springer; 2012. p. 161-9. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/278697388_Le_tissu_adipeux_stockage_source_et_cible_des_polluants

68. Quilliot D, Roché G, Mohebbi H, Sirvaux M-A, Böhme P, Ziegler O. Prise en charge de l'obésité de l'adulte. La Presse Médicale. sept 2010;39(9):930-44.

69. Böhme P, Claustrat B, Grillet Y, Guy-Grand B, Orvoen-Frija E, Pépin J-L. Recommandations professionnelles sur le thème Sommeil et Obésité [En ligne]. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur:

http://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2014/12/Recommandations-professionnelles-sur-le-th%C3%A8me-Sommeil.VF_.pdf

70. Abbara A. Lexique de la Médecine de la reproduction [En ligne]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/reproduction_definitions.html#fertilite

71. CNGOF. Cours : Stérilité du couple : conduite de la première consultation [En ligne]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/13-ch06-49-58-9782294715518-sterilite.html

72. Levy-Dutel L, Berthaut I, Dudkiewicz-Sibony C, Minker C, Pfeffer J. Le Grand Livre de la Fertilité. Eyrolles. 2015. 280 p.

73. Bied-Damon V, Grumelin-Halimi V. Qu'est-ce-que l'infertilité inexpliquée : définition [En ligne]. Guide de l'Infertilité. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: https://www.guide-de-l-infertilite.fr/fr/l-infertilite-inexpliquee/article/qu-est-ce-que-l-infertilite-inexpliquee-definition

74. CHU de Toulouse. L'Infertilité [En ligne]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/-l-infertilite-

75. Centre de Procréation Médical Assistée de Lausanne. Définition de l'infertilité [En ligne]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: http://www.cpma.ch/fr/infertility/definition.html

76. FRANTZ-BLANCPAIN S. Evaluation de la réserve ovarienne [En ligne]. 2010; Hôpital Saint-André - DESC de Médecine de la Reproduction. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/desc/fichiers/Evaluation%20de%20la%20reserve%20ovarienne.pdf

77. Frydman R. Infertilité : prise en charge globale et thérapeutique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. DL 2016, cop. 2016.; 2016. (Pratique en gynécologie-obstétrique).

78. Passeportsante.net. Utérus [En ligne]. https://www.passeportsante.net/. 2016 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=uterus

79. Institut National du Cancer. Le col de l'utérus - Cancer du col de l'utérus [En ligne]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus

80. Laboratoire d'Anatomie de l'Université de Toulouse 3. UTERUS [En ligne]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Uterus/Uterus.htm

81. Laboratoire d'Anatomie de l'Université de Toulouse 3. TROMPES GENITALES [En ligne]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Trompes.LL.htm

82. Laboratoire d'Anatomie de l'Université de Toulouse 3. OVAIRE [En ligne]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Ovaires.htm

83. Société Canadienne du Cancer. Le col de l'utérus [En ligne]. www.cancer.ca. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/cervical/cervical-cancer/the-cervix/?region=on

84. La Chirurgie Gynécologique et Mammaire de Charente. La conisation du col de l'utérus [En ligne]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chirurgie-gyn/conisation.html

85. Marret H, Fernandez H, Fritel X, Herbreteau D. Les myomes et leur prise en charge : des nouvelles recommandations. /data/revues/07554982/v42i7-8/S0755498213004958/ [En ligne]. 25 juin 2013 [cité 5 août 2019]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/817489

86. Benchimol. Polype utérin [En ligne]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.docteur-benchimol.com/gynecologie/52-polype-uterin.html

87. Passeportsante.net. Endométrite [En ligne]. https://www.passeportsante.net/. 2019 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=endometrite

88. Netgen. Les malformations utérines : diagnostic, pronostic et prise en charge en 2008 [En ligne]. Revue Médicale Suisse. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-176/Les-malformations-uterines-diagnostic-pronostic-et-prise-en-charge-en-2008

89. Passeportsante.net. Infertilité tubaire : que se passe-t-il en cas d'obstruction des trompes de Fallope ? [En ligne]. https://www.passeportsante.net/. 2017 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/grossesse/Fiche.aspx?doc=infertilite-trompe-fallope

90. BARSE KO. Les causes tubaires [En ligne]. Guide de l'Infertilité. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.guide-de-l-infertilite.fr/fr/infertilite-sterilite/la-femme-et-l-infertilite/article/les-causes-tubaires

91. Passeportsante.net. Endométriose [En ligne]. https://www.passeportsante.net/. 2012 [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=endometriose_pm

92. EndoFrance. Qu'est ce que l'Endométriose [En ligne]. Association EndoFrance. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/

93. Société Française d'Endocrinologie. Poly2016 - Item 37 – UE 2 Stérilité du couple : conduite de la première consultation [En ligne]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: http://www.sfendocrino.org/article/804/poly2016-item-37-ndash-ue-2-sterilite-du-couple-conduite-de-la-premiere-consultation

94. Boullu. Physiologie de l'axe gonadotrope [En ligne]. Disponible sur: http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/Physiologie-axe-gonadotrope1.pdf

95. Faculté de Médecine de Toulouse. AXE GONADOTROPE FEMININ.

96. CNGOF. Le cycle menstruel [En ligne]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: http://www.cngof.fr/communiques-de-presse/103-le-cycle-menstruel

97. FRANTZ-BLANCPAIN S. SYNDROME DES OVAIRES POLYMICROKYSTIQUES. Human Reproduction. 2010;103.

98. Pinkerton J. Insuffisance ovarienne primitive [En ligne]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/insuffisance-ovarienne-primitive

99. Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. OrphaNet : L'insuffisance ovarienne prématurée. In: Encyclopédie Orphanet [En ligne]. 2006. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/InsuffisanceOvariennePrematuree-FRfrPro2307v01.pdf

100. Faculté de Médecine de la Sorbonne. FMPMC-PS - Chapitre 21 - Insuffisance ante hypophysaire [En ligne]. [cité 25 août 2019]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.21.html

101. Ouzounian S, Bringer-Deutsch S, Jablonski C, Théron-Gerard L, Snaifer E, Cedrin-Durnerin I, et al. Hypothyroïdie: du désir de grossesse à l'accouchement [En ligne]. EM-Consulte. [cité 25 août 2019]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/59786/figures/hypothyroidie-du-desir-de-grossesse-a-l-accoucheme

102. Robin G, Decanter C, Baffet H, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Déficits en 21-hydroxylase et infertilité féminine : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 1 juin 2014;42(6):422-8.

103. Fiv.fr. Les causes masculines d'infertilité [En ligne]. Fiv.fr. 2013 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: https://www.fiv.fr/causes-masculines-infertilite/

104. Association Française d'Urologie M de. Stérilité du couple : conduite de la première consultation [En ligne]. 2016 [cité 25 août 2019]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/sterilite-du-couple.html

105. Rato L, Alves MG, Cavaco JE, Oliveira PF. High-energy diets: a threat for male fertility? Obes Rev. déc 2014;15(12):996-1007.

106. Université de Berne. Module 3 : Gamétogénèse - Chapitre 3 : Spermatogenèse [En ligne]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: http://www.embryology.ch/francais/cgametogen/spermato01.html

107. Passeportsante.net. La varicocèle : définition, causes, traitements [En ligne]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=varicocele_pm

108. Association Française d'Urologie. Fertilité de l'homme vieillissant [En ligne]. 2018 [cité 29 août 2019]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/fertilite-de-lhomme-vieillissant

109. Minguez-Alarcon L, Gaskins AJ, Messerlian C, Williams PL, Ford JB, Souter I, et al. Type of underwear worn and markers of testicular function among men attending a fertility center. Human Reproduction (Oxford, England). sept 2018;33:1749-56.

110. Sous-vêtements : plus les testicules « respirent », mieux ils fonctionnent [En ligne]. Sciences et Avenir. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/les-sous-vetements-moulants-nuisent-a-la-production-de-spermatozoides_126628

111. Oger P, Nicollet B, Wainer B, de Crécy M-A. Informations à donner au couple infécond. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. déc 2010;39(8):S100-12.

112. Huyghe E, Salloum A. Quand et pourquoi recourir à une consultation d'andrologie ? //www.em-premium.com/data/revues/03682315/v38sS1/S0368231509702285/ [En ligne]. 4 mars 2009 [cité 4 févr 2020]; Disponible sur: https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/202709/resultatrecherche/6

113. Gill GV. Anabolic steroid induced hypogonadism treated with human chorionic gonadotropin. Postgrad Med J. janv 1998;74(867):45-6.

114. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. Reprod Biol Endocrinol. 29 juin 2012;10:49.

115. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology. mars 2002;13(2):184-90.

116. Cédrin-Durnerin I, Massart P, Boïko O, Hugues J-N, Lévy R, Sermondade N, et al. Poids, nutrition et infertilité. Médecine et Nutrition. 1 janv 2011;47(3):14.

117. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertil Steril. 2017;107(4):840-7.

118. Prévost G, Eas F, Kuhn J-M. Testostérone plasmatique, obésité, syndrome métabolique et diabète. La Presse Médicale. 1 févr 2014;43(2):186-95.

119. Fullston T, Palmer NO, Owens JA, Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. Hum Reprod. mai 2012;27(5):1391-400.

120. Pasquali R, Casimirri F, De Iasio R, Mesini P, Boschi S, Chierici R, et al. Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. févr 1995;80:654-8.

121. Alvarez S, Fallet C. Role of toxic factors in the fecundity of the couple. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). avr 2010;39(1 Suppl):39-40.

122. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility? Fertil Steril. janv 2015;103(1):22-6.

123. Braga DP de AF, Halpern G, Figueira R de CS, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. Fertil Steril. janv 2012;97(1):53-9.

124. Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Mastrominas M, Yiannakouris N. Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility. Hum Reprod. 01 2018;33(3):494-502.

125. Giahi L, Mohammadmoradi S, Javidan A, Sadeghi MR. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. Nutr Rev. févr 2016;74(2):118-30.

126. Les cannabinoïdes. In: Wikipédia [En ligne]. 2020 [cité 27 août 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabino%C3%AFde&oldid=168626552

127. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. Hum Reprod Update. 01 2017;23(4):371-89.

128. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Caffeinated and alcoholic beverage intake in relation to ovulatory disorder infertility. Epidemiology. mai 2009;20(3):374-81.

129. Tolstrup JS, Kjaer SK, Holst C, Sharif H, Munk C, Osler M, et al. Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women. Acta Obstet Gynecol Scand. août 2003;82(8):744-9.

130. Huang J, Okuka M, McLean M, Keefe DL, Liu L. Effects of cigarette smoke on fertilization and embryo development in vivo. Fertil Steril. oct 2009;92(4):1456-65.

131. Tuimala J, Szekely G, Wikman H, Järventaus H, Hirvonen A, Gundy S, et al. Genetic polymorphisms of DNA repair and xenobiotic-metabolizing enzymes: effects on levels of sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 4 oct 2004;554(1):319-33.

132. Pauli SA, Browne AC, Seydafkan S, Session DR. Counseling patients regarding reducing caffeine consumption before in vitro fertilization (IVF) is associated with a decreased number of immature oocytes. Fertility and Sterility. 1 sept 2010;94(4):S262.

133. Belloc S, Cohen-Bacrie M, Dalleac A, Amar E, Hazout A, Mouzon J de. Caffeine intake and sperm parameters. Analysis of a cohort of 4474 consecutive semen samples. Fertility and Sterility. 1 sept 2013;100(3):S212.

134. Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. Reproductive Biology and Endocrinology. 9 déc 2018;16(1):118.

135. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity - Fertility and Sterility [En ligne]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(03)02846-2/fulltext

136. Fauque P. Traitements médicaux et mesures hygiéno-diététiques chez l'homme. //www.em-premium.com/data/revues/03682315/003600S3/07787355/ [En ligne]. 28 mars 2008 [cité 4 févr 2020]; Disponible sur: https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/132285/resultatrecherche/2

137. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron intake and risk of ovulatory infertility. Obstet Gynecol. nov 2006;108(5):1145-52.

138. Universalis E. VITAMINES [En ligne]. Encyclopædia Universalis. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/vitamines/

139. Vitamine B9 ou acide folique : tout sur cette vitamine [En ligne]. https://www.passeportsante.net/. 2011 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=vitamines_b9_nu

140. Vitamine B12 [En ligne]. https://www.passeportsante.net/. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_b_12_ps

141. Universalis E. OXYDORÉDUCTIONS, biologie [En ligne]. Encyclopædia Universalis. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/oxydoreductions-biologie/

142. Universalis E. RADICAUX LIBRES [En ligne]. Encyclopædia Universalis. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/radicaux-libres/

143. Pastre J. Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques [En ligne]. Toulouse; 2005 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: https://oatao.univ-toulouse.fr/1341/1/celdran_1341.pdf

144. Polak G, Rola R, Gogacz M, Kozioł-Montewka M, Kotarski J. Malonyldialdehyde and total antioxidant status in the peritoneal fluid of infertile women. Ginekol Pol. mars 1999;70(3):135-40.

145. Universalis E. NUTRITION [En ligne]. Encyclopædia Universalis. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/nutrition/

146. Schlienger J-L. Besoins nutritionnels et apports conseillés (adultes, femmes enceintes, personnes âgées, sportifs). In: Nutrition clinique pratique [En ligne]. Elsevier; 2011 [cité 6 mars 2020]. p. 45-60. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294709319000036

147. Zinc : tout sur cet oligo-élément essentiel [En ligne]. https://www.passeportsante.net/. 2011 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=zinc_nu

148. Sélénium - Les meilleures sources de sélénium [En ligne]. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=selenium_nu

149. Caroténoïdes [En ligne]. EurekaSanté par VIDAL. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/carotenoide.html

150. La Lutéine - Bienfaits (Cataracte), Préparation, Sources [En ligne]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=luteine_ps

151. Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Douka L, Mastrominas M, Yiannakouris N. Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility. Hum Reprod. janv 2017;32(1):215-22.

152. Coenzyme Q10 [En ligne]. https://www.passeportsante.net/. 2011 [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=coenzyme_q10_ps

153. Arginine - Effets, Indications, Poslogie, Astuces [En ligne]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=arginine_ps

154. Carnitine (L-Carnitine) [En ligne]. https://www.passeportsante.net/. 2011 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=carnitine_ps

155. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. Am J Obstet Gynecol. févr 2008;198(2):210.e1-7.

156. Universalis E. CROISSANCE, biologie [En ligne]. Encyclopædia Universalis. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/croissance-biologie/

157. Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. Hum Reprod. nov 2008;23(11):2584-90.

158. Beaton LK, McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein isolates of varying isoflavone content do not adversely affect semen quality in healthy young men. Fertil Steril. oct 2010;94(5):1717-22.

159. Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi M-R, Baghestani A-R, Hekmatdoost A. Dietary fatty acid intakes and asthenozoospermia: a case-control study. Fertil Steril. janv 2015;103(1):190-8.

160. Attaman JA, Toth TL, Furtado J, Campos H, Hauser R, Chavarro JE. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. Hum Reprod. mai 2012;27(5):1466-74.

161. Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi M-R, Hekmatdoost A. Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia: a case-control study. Hum Reprod. nov 2012;27(11):3328-36.

162. Gaskins AJ, Colaci DS, Mendiola J, Swan SH, Chavarro JE. Dietary patterns and semen quality in young men. Hum Reprod. oct 2012;27(10):2899-907.

163. Hammiche F, Laven JSE, van Mil N, de Cock M, de Vries JH, Lindemans J, et al. Tailored preconceptional dietary and lifestyle counselling in a tertiary outpatient clinic in The Netherlands. Hum Reprod. sept 2011;26(9):2432-41.

164. Inserm. Chronobiologie [En ligne]. Inserm - La science pour la santé. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chronobiologie

165. Dubois G. Chronobiologie : concept et applications générales. DU Phytothérapie et Aromathérapie de la faculté de pharmacie de Nancy 2019-2020.

166. Duez H, Sebti Y, Staels B. Horloges circadiennes et métabolisme : intégration des signaux métaboliques et environnementaux. Med Sci (Paris). 1 août 2013;29(8-9):772-7.

167. Inserm. Pourquoi faut-il s'alimenter le jour ? (si l'on dort la nuit !) [En ligne]. Inserm - La science pour la santé. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/pourquoi-faut-il-alimenter-jour-si-on-dort-nuit

168. Challet E. Interactions entre rythmicité circadienne et métabolisme. Obes. 1 mars 2015;10(1):41-50.

169. Moran-Ramos S, Baez-Ruiz A, Buijs R, Escobar C. When to Eat? The Influence of Circadian Rhythms on Metabolic Health: Are Animal Studies Providing the Evidence? Nutrition research reviews [En ligne]. déc 2016 [cité 22 mai 2020];29(2). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27364352/

170. Delezie J, Pévet P, Challet É. Implications du gène d'horloge Reverbα dans l'obésité. Med Sci (Paris). 1 août 2012;28(8-9):687-9.

171. Reinberg AE. Chronobiologie médicale, chrono-thérapeutique. Juin 2003. Médecine Sciences Publications; 298 p. (Traités).

172. Panossian A, Wagner H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. - PubMed - NCBI [En ligne]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261511

173. Vrai/Faux : 9 idées reçues sur l'infertilité : Femme Actuelle Le MAG [En ligne]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: https://www.femmeactuelle.fr/enfant/grossesse/sante/idees-recues-infertilite-48051

174. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. Contracept Reprod Med. 2018;3:9.

175. Sépaniak S, Forges T, Monnier-Barbarino P. Tabac et fertilité chez la femme et l'homme. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 1 oct 2006;34(10):945-9.

Annexes

Fiche conseils à distribuer aux patients

PREPARER UN PROJET DE GROSSESSE A DEUX

VACCINATIONS A JOUR

Chez la femme :

- **Coqueluche** : si le rappel date de plus de 10 ans
- **ROR** (Rougeole-oreillons-rubéole) : 2 injections doivent être faites. Eviter une grossesse 1 mois après la fin des injections
- **Varicelle** : si vous ne l'avez jamais eue ou si vous avez un doute

Chez l'homme :

- **Coqueluche** : si le rappel date de plus de 10 ans

PRISE DE MEDICAMENTS

Pour les *pathologies chroniques* avec prise de traitements (de type épilepsie, diabète, etc), en discuter avec son médecin avant de prévoir une grossesse, car il y aura peut-être des changements de traitement à envisager.

Concernant *l'automédication*, ne jamais en faire sans avis d'un professionnel de santé (médecin, sage-femme, pharmacien) car de nombreux médicaments sont à éviter dès les premiers jours de la grossesse.

TABAC ET ALCOOL

Zéro alcool pendant la grossesse : si vous avez besoin d'aide, consultez votre médecin pour réussir à avoir un sevrage complet avant de débuter une grossesse.

La consommation active et passive de tabac ont des effets sur le développement de l'enfant : le couple doit si possible réussir ensemble le sevrage tabagique avant de débuter une grossesse.

SUPPLEMENTATIONS

Chez la femme :

- **Vitamine B9** (= folates) : dès votre souhait de grossesse, parlez-en à votre médecin, qui vous prescrira un comprimé par jour (à débuter 1 à 2 mois avant la conception, à continuer au minimum jusqu'à la 12e semaine d'aménorrhée), afin d'éviter des malformations

QUE FAIRE SI VOUS RENCONTREZ DES DIFFICULTES POUR TOMBER ENCEINTE ?

LES IDEES RECUES(173)

Prendre la pilule pendant longtemps risque de faire baisser la fertilité(173) : FAUX → quelle que soit la méthode de contraception utilisée et le temps de prise, ce n'est pas la contraception qui fait baisser la fertilité, mais d'autres facteurs comme l'âge par exemple(174)

Fumer réduit les chances de grossesse(173) *:* VRAI → chez la femme, le tabagisme augmente le risque de fausses couches, et diminue les chances de tomber enceinte. Chez l'homme, la qualité du sperme est altérée. C'est pourquoi il faut que les deux personnes du couple envisagent un sevrage tabagique(175)

L'infertilité est surtout un problème féminin : FAUX → il peut être d'origine exclusivement féminine ou masculine (notamment en cas de pathologies), mais souvent il provient des deux côtés (problèmes de mauvaises habitudes quotidiennes, stress, …)

La fertilité d'une femme baisse dès 35 ans : VRAI → la fertilité baisse avec l'âge, avec une augmentation des risques de développer des complications pour la mère et le fœtus

Les personnes qui ont déjà eu des enfants ne peuvent pas devenir infertiles : FAUX → il y a plusieurs facteurs qui peuvent diminuer la fertilité : âge, prise de médicaments, pathologies, etc

COMMENT ESSAYER D'Y REMEDIER ?

Alimentation : favoriser une alimentation de type méditerranéenne (consommer beaucoup de fruits et légumes, préférer le poisson à la viande, ajouter des légumineuses, diminuer les apports en sucre, limiter la consommation de produits laitiers, etc)

Téléphone portable : ne pas le porter dans la poche du pantalon

Port de vêtements serrés : éviter le port de boxers, de pantalons slim, qui augmentent l'exposition à la chaleur des testicules, ainsi que les bains chauds, le port de l'ordinateur portable sur les genoux

Exposition professionnelle aux toxiques : attention aux professions comme les agriculteurs, les coiffeurs, et toutes les professions qui manipulent souvent des produits chimiques (que ce soient des pesticides ou des laques, etc), s'en protéger le plus possible.

N° d'identification : 11355c

TITRE

SURPOIDS, OBESITE ET HABITUDES DE VIE : IMPACT SUR LA FERTILITE DU COUPLE

Thèse soutenue le 28 septembre 2020

Par Alexia TRITZ

RESUME :

Une révolution est en marche depuis plusieurs décennies dans la vie des femmes : l'apparition de la pilule contraceptive a permis à de nombreuses femmes de poursuivre des études supérieures, et elles souhaitent désormais mêler carrière professionnelle et vie personnelle accomplie. De ce fait, les couples fondent une famille plus tardivement, or la fertilité féminine diminue dès l'âge de 30 ans. Ce phénomène est à additionner à une prise de poids de la population française (due à la sédentarité, aux modes de vies actuels mêlant stress, malnutrition, et mauvaises habitudes de vie), pour expliquer que les couples souffrent de plus en plus fréquemment d'infécondité involontaire.
Cette thèse permet de faire un point sur la situation épidémiologique en France et dans le monde, sur les différentes politiques de santé mises en place et leurs résultats, ainsi que sur les pistes à suivre pour les futures politiques à mettre en place. De nombreuses habitudes de vie sont néfastes pour notre santé, elles sont mises en lumière dans cette thèse, pour éclairer sur les comportements à risque. Certains sont connus, notamment la consommation de certains toxiques (drogues, alcool, tabac), l'exposition aux perturbateurs endocriniens, mais d'autres sont plus sournois et méconnus. Il est possible de contrer certains effets indésirables en améliorant son alimentation, particulièrement en adoptant le régime méditerranéen, qui a déjà fait ses preuves dans la prévention des maladies cardio-vasculaires et métaboliques. Celui-ci est riche en antioxydants, en oméga-3, pauvre en viande et en sucres, et peut contribuer à améliorer la santé reproductive des patients en corrigeant certains paramètres. La chronobiologie et l'utilisation de la phytothérapie sont aussi des pistes intéressantes pour aider à soigner les problèmes annexes qui auront un impact sur la fertilité du couple.

MOTS CLES : SURPOIDS – OBESITE – INFETILITE – SYSTEME HORMONAL – REGIME NUTRITIONNEL – INDICE DE MASSE CORPORELLE – HABITUDES DE VIE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Brigitte LEININGER-MULLER et Isabelle KOSCINSKI	UMR_S Inserm-UL 1256 NGERE (Nutrition-Génétique-Exposition aux Risques Environnementaux)	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ■ **Thème** ☐

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **(4) – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **(6) – Pratique professionnelle**

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28 septembre 2020

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : TRITZ Alexia

Sujet : SURPOIDS, OBESITE, HABITUDES DE VIE : IMPACT SUR LA FERTILITE DU COUPLE

Jury :

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur
Directeur : Mme Isabelle KOSCINSKI, Maître de conférences
Co-directeur : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur
Juges : Mme Isabelle BERTRAND, Maître de conférences
Mme Guillemine DUBOIS, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 7.09.2020

Le Président et co-directeur du Jury

B. Leininger

Directeur de Thèse

Dr I Koscinski

Vu et approuvé,

Nancy, le 4.09.2020

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le 19.09.2020

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 11355c