



OBESITE ET FERTILITE

Marie-Françoise JANNOT-LAMOTTE

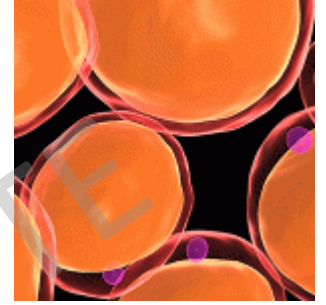
Pôle ENDO

Hôpital Sainte Marguerite

Maternité Conception



Définition



Excès de masse grasse entraînant des
conséquences néfastes pour la santé
(définition de l'OMS)

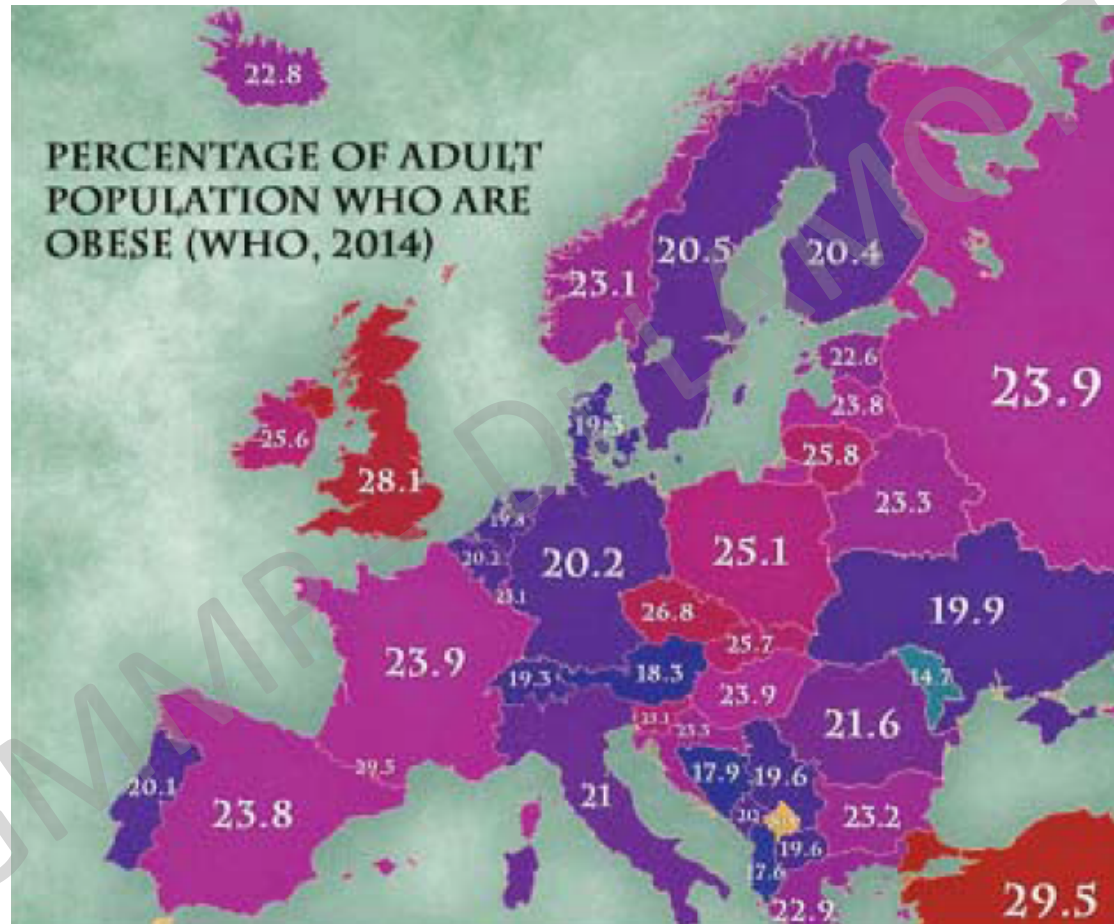
Hypertrophie et hyperplasie des cellules adipeuses
(adipocytes)

Tableau 1. Définition et classification des obésités de l'adulte d'après l'OMS.

Classification	IMC (kg/m²)	Risque de comorbidités
Valeurs de référence	18,5 à 24,9	Moyen
Surpoids	25,0 à 29,9	Légèrement augmenté
Obésité		
Type I (modérée)	30,0 à 34,9	Modérément augmenté
Type II (sévère)	35,0 à 39,9	Fortement augmenté
Type III (massive, morbide)	≥ 40	Très fortement augmenté

A noter : chez les sujets d'origine asiatique, des seuils d'IMC plus bas ont été proposés (surpoids : $\geq 23 \text{ kg/m}^2$, obésité: $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) car il a été constaté une augmentation du risque pour la santé à des valeurs d'IMC inférieures à celles décrites dans le Tableau.

Une épidémie d'obésité

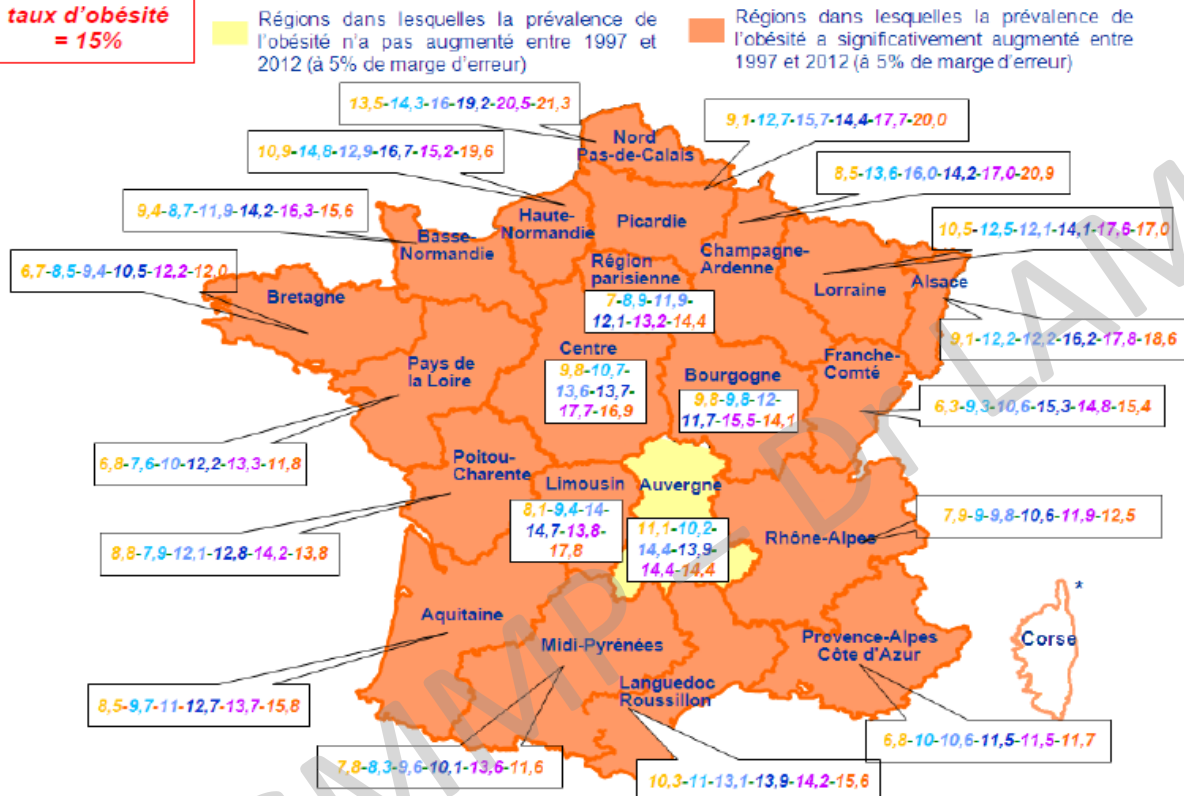


Obes Facts 2017;10:25-37

(OBEPI 2012)

REGIONS INSEE

Rappel national du taux d'obésité = 15%



Légende : prévalence de l'obésité en ...

1997 2000 2003 2006 2009 2012

Figure 33 : Prévalence de l'obésité par région depuis 1997

Exemple : le Nord-Pas-de-Calais : 13,5-14,3-16-19,2-20,5-21,3
dans cette région la prévalence de l'obésité est passée de 13,5 en 1997 à 21,3 en 2012

* En Corse, l'échantillon étudié étant très faible, l'évolution de la prévalence dans cette région n'est pas précisée.

- 72% d'augmentation En PACA 1997-2012

- En France 400% d'augmentation de l'obésité morbide (0.4% à 1.2%)

- Gradient social de l'obésité +++ :
29,7% d'obèse si n'y arrive pas à la fin du mois
7 % si revenu foyer >5000 Euros

- ABENA 2012 : 35% de femmes obèses (vs 16% en 2006)

- OBEPI 2012

- 6% 18-24 ans
- 11% 25-34 ans
- 15,5 % 35-44ans

Obesity and Reproduction

Neal Mahutte, MD;¹ Carole Kamga-Ngande, MD, PhD;² Arya Sharma, MD;³ Camille Sylvestre, MD²

¹The Montréal Fertility Centre, Montréal, QC

²Department of Obstetrics and Gynecology, University of Montréal, Montréal, QC

³University of Alberta, Edmonton, AB

Reviewed and approved by the Canadian Fertility & Andrology Society Clinical Practice Guideline Committee: William Buckett, MD; Jon Havelock, MD; Kim Liu, MD; Neal Mahutte, MD (Chair); Jason Min, MD; Jeff Roberts, MD; Sony Sierra, MD; Heather Shapiro, MD; Camille Sylvestre, MD.

Recommendations: Twenty-one evidence based recommendations are provided. These recommendations specifically evaluate the impact of obesity on natural fertility, fertility treatments, and maternal-fetal outcomes. Strategies to lose weight and BMI cut-offs are also addressed.

- Analyse de l'incidence de l'obésité sur la **fertilité**, les traitements de la fertilité et les issues maternelles et fœtales à court et à long terme
 - **Impact de l'obésité sur la fertilité féminine**
 - **Que proposer aux femmes obèses désirant une grossesse?**

IMPACT DE L'OBÉSITÉ SUR LA FERTILITÉ FÉMININE

CGMMF Dr LAMOTTE

Par quels mécanismes?

- Impact complexe
 - Association obésité/anovulation
 - Insulino résistance /hyperinsulinémie
 - Taux bas de SHBG
 - Élévation des taux d'androgènes
 - Augmentation de la conversion périphérique des androgènes en oestrogènes
 - Taux augmentés « free insuline like growth factor 1 » et taux élevés de leptin
 - En conséquence dysfonction hypothalamique
 - Sécrétion de gonadotrophines anormales
 - Folliculogénèse altérée
 - Taux réduits de progestérone en phase lutéale
 - Lien avec SOPK, l'obésité amplifie le phénotype de SOPK

- Irrégularités menstruelles plus fréquentes chez les femmes obèses, fréquence des irrégularités augmente avec le degré d'obésité
- L'incidence de l'infertilité par anovulation est doublée par rapport aux femmes de poids normal.
- Importance de la répartition de la masse grasse : plus d'anovulations lorsque excès de masse grasse abdominale

Taux de progestérone et oestradiol

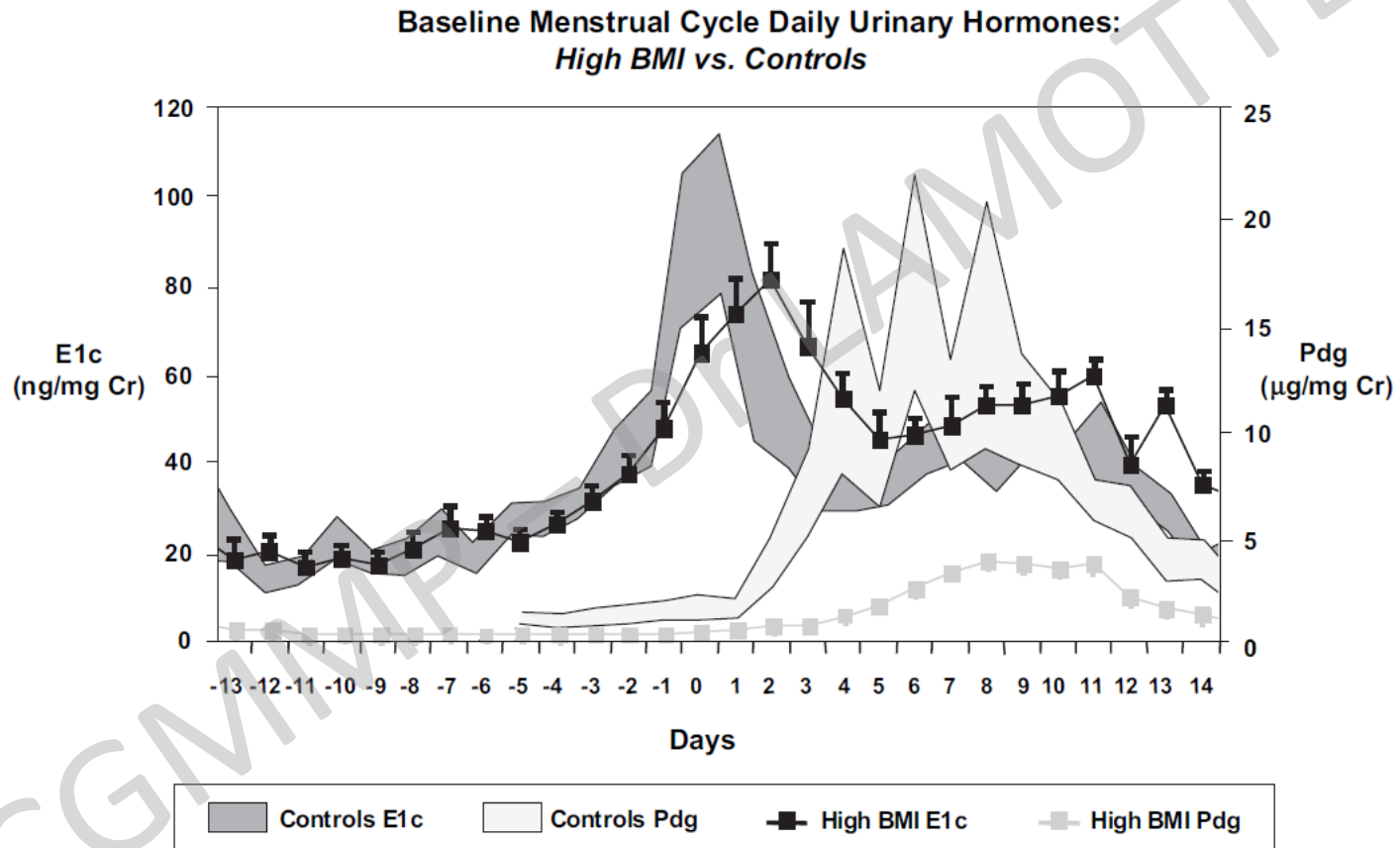


FIG. 1. Daily urinary E1c and PdG in high-BMI women (squares) vs. mean values of control women ± 1 SD (shaded areas). The data are standardized to d 0 (day of luteal transition; see *Patients and Methods*), 13 d before the day of ovulation.

Obésité: conception et implantation

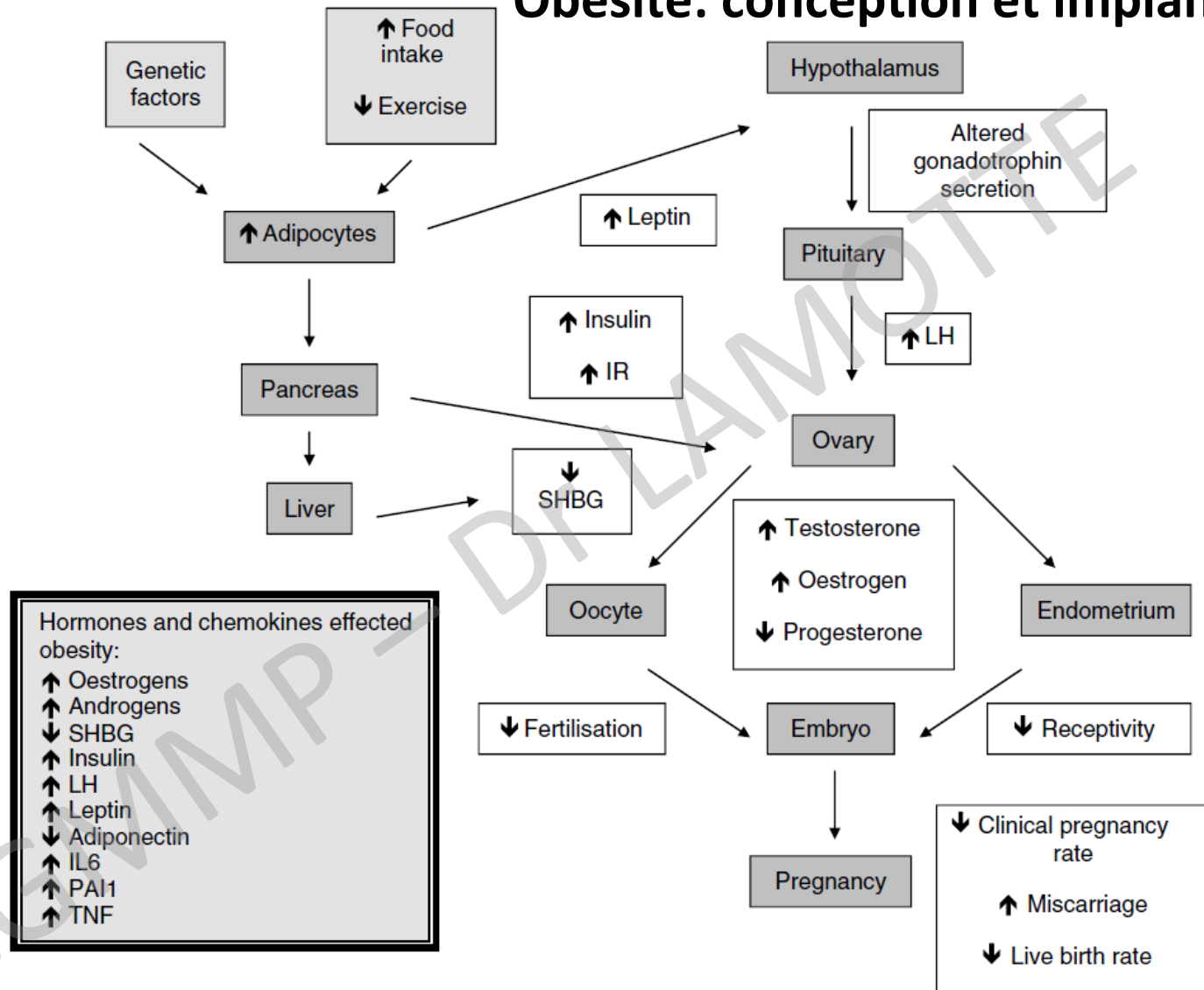


Figure 1 Summary of the reported effects of obesity upon the hypothalamic–pituitary–ovarian axis and effect upon reproductive potential. The findings in the reported literature have varied; please see the main text for a fuller account of the reported effects and how consistently they have been observed. IL6, interleukin-6; IR, insulin resistance; PAI1, plasminogen activator inhibitor type-1; SHBG, sex hormone-binding globulin; TNF, tumour

Et même lorsque cycles ovulatoires..

- Il semble exister une inhibition de la fécondité naturelle avec allongement du temps pour concevoir.
- Chances de concevoir dans les 12 mois **réduites de 4% pour chaque augmentation d'un point sur BMI au-delà de 29 kg/m²**
 - Pour BMI 35 kg/m² 26% de perte de chances de grossesse spontanée
 - Pour BMI 40 kg/m²: 43% de perte de chances

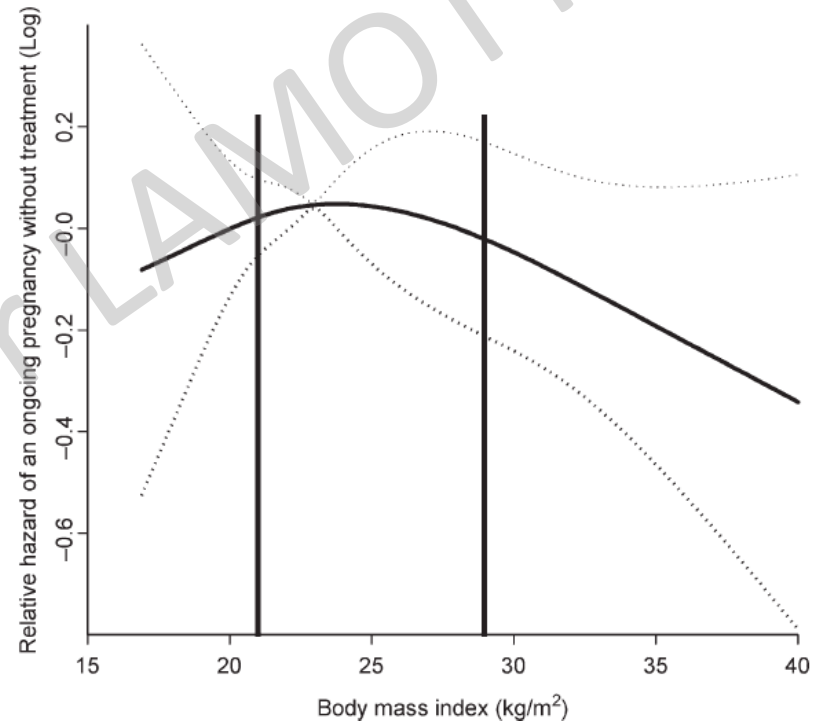


Figure 2: Spline function of the BMI in relation to time to spontaneous ongoing pregnancy. Relative hazard~HR. Dotted lines represent 95% confidence intervals. Vertical lines show the thresholds of 21 and 29 kg/m². BMIs above 29 kg/m² were significantly associated with a decreased fecundity, whereas there was a trend below 21 kg/m²

Facteurs confondants ?

- Diminution de la libido ?
- Moindre fréquence des rapports sexuels?
Données discordantes

Une étude danoise retrouve augmentation du délais à concevoir indépendamment de ces facteurs

BMJ 2010

Hum Reprod 2010; 25:253-64

Autres anomalies

- Altération de la réceptivité endométriale
 - Altération de l'expression des gènes durant la fenêtre d'implantation d'un cycle naturel chez la femme obèse, d'autant plus que SOPK
 - Moindre taux d'implantation et de grossesses cliniques chez des femmes obèses bénéficiant de don d'ovocytes
- Qualité ovocytaire? Embryonnaire?

Fertil Steril 2011

Fertil Steril 2016





**QUE PROPOSER AUX FEMMES OBESES
DÉSIRANT UNE GROSSESSE?**

CGMMP

Dr LAMOTTE

Information des patientes

- Risque d'infertilité anovulatoire est plus que doublé par rapport aux femmes non obèses
- Même en présence de cycles ovulatoires, leur fécondité naturelle est réduite.
- Délais à concevoir rallongé, prendre en compte l'âge
- Complications liées à l'obésité
- BMI élevé associé avec un risque accru d'hyperplasie endométriale et de cancer endométrial chez des femmes non ménopausées

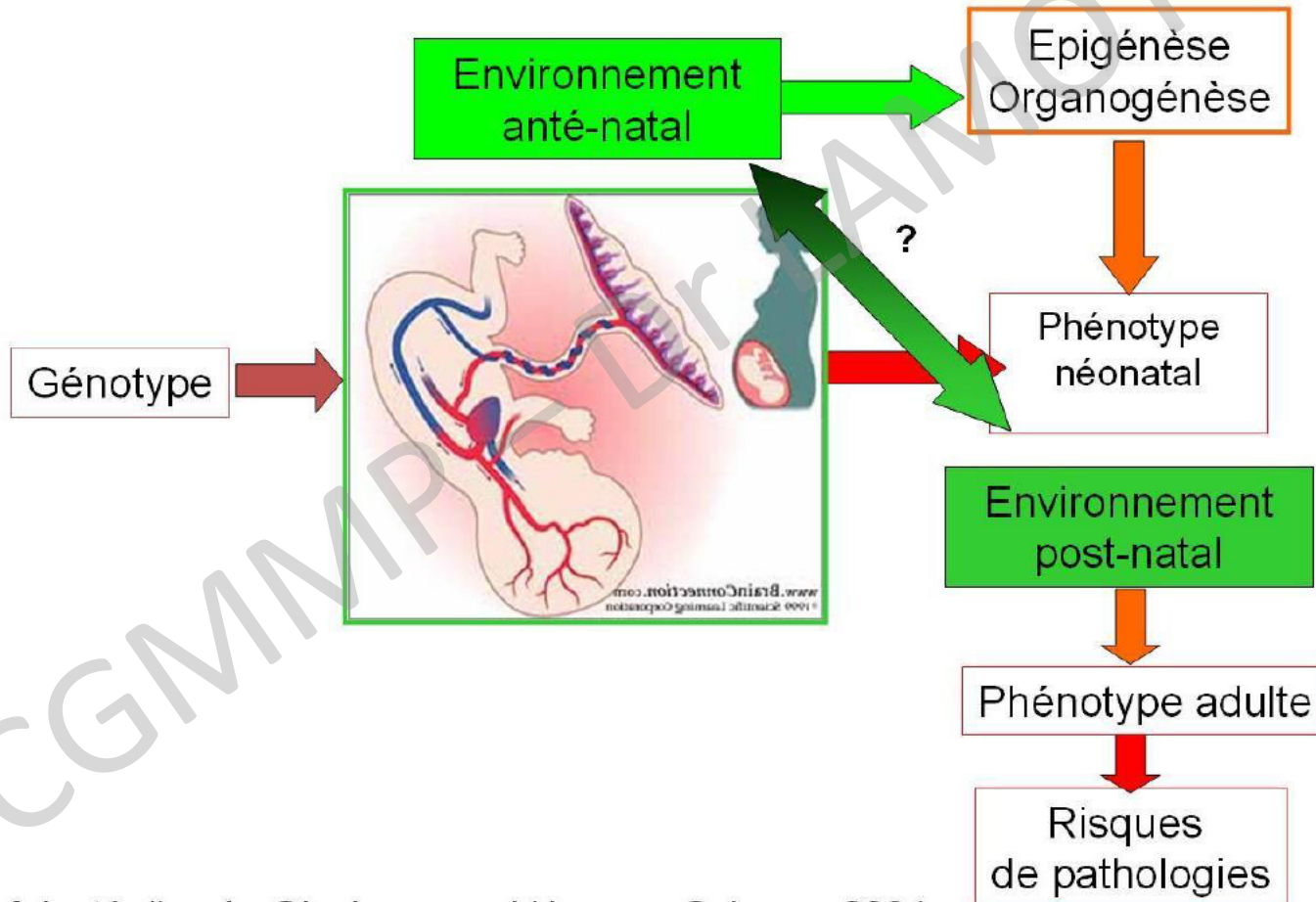
Programmation de grossesse et bilan pré conceptionnel

- L'obésité induit **insulinorésistance**, état de base inflammatoire, augmente le risque de **diabète**, **d'HTA**, de dyslipidémie et de maladies cardiovasculaires
- Risque accru **d'apnée du sommeil (SAS)**
 - Environ 35% des femmes avec BMI ≥ 35 kg/m² ont des symptômes compatibles avec un SAS.
 - SAS aggrave risque cardiovasculaire attribué à l'obésité et au syndrome métabolique

Intérêt de la perte de poids ?

- Bénéfices de la perte de poids pré conceptionnelle pour
 - Améliorer la fertilité spontanée
 - Une perte de poids de 5 à 10% améliore les chances de survenue d'ovulation et de grossesse
 - Améliorer le pronostic fœto-maternel de grossesse?.

Intérêt pour la « programmation in utéro »



Adapté d'après Gluckman and Hanson, Science, 2004

Quels résultats en PMA

- Quels résultats en PMA ?
 - Etudes en faveur de l'amaigrissement avant PMA
 - Faut-il un seuil de BMI pour accéder à la PMA?
 - Question d'éthique d'autant plus que le temps est compté..

EN PRATIQUE ...

CGMMP — DR LAMOTTE

Facteurs environnementaux

Diminution
de dépense
énergétique

Environnement périnatal



Excès d'apport
énergétique




Désorganisation des rythmes biologiques



« Environnement
physique »



Preconception management of women with obesity: A systematic review

Sarah A. Price¹  | Priya Sumithran¹  | Alison Nankervis² | Michael Permezel³ | Joseph Proietto¹

- Revue de la littérature
 - Rôle de la perte de poids pré conceptionnelle
 - Sur fertilité
 - Sur pronostic de grossesse
 - Discussion des différentes interventions

Prise en charge non chirurgicale

- **Quelle perte de poids optimale?** Modeste dans PEC non chir : 3 à 6 kg
 - Discordant avec nombreuses reco de poids optimal avant grossesse
 - BMI entre 18,5 et 24,9 kg/m²?
 - BMI < 35 kg/m²
 - Perte de poids de 5 à 7%
 - Perte de 3 à 5% semble bénéfique pour la mère, la fertilité sans être délétère pour le fœtus et l'enfant
- **Quelle durée de prise en charge ?** : 3 à 6 mois dans les études
 - Pas de gain à poursuivre au-delà? Délai pour assurer perte de poids mais pas trop long pour éviter reprise de poids et surtout ne pas perdre de temps/âge.
- **Intérêt des traitements médicamenteux?**
 - Peu de perte de poids supplémentaire
 - Taux d'enfants nés vivants non différents. Impact sur le fœtus?
 - Intérêt de la metformine indépendamment perte de poids ?

Quel type de « régime »?

- Pas de consensus
 - Risques sur statut nutritionnel maternel?
 - Risque de cétose dans régimes « très basses calories »
- Régime personnalisé hypocalorique avec maintien des protéines n'induisant pas de carences + **activité physique régulière**
- Proposition de multivitamines à associer en pré conceptionnel ?
- Manque d'études randomisées contrôlées



Quelle prise en charge médicale proposer?

- **Complexité de la prise en charge:**
 - Nombre de patientes à prendre en charge, coût
 - Nombre d'abandons important dans les études
 - Dimension psychologique , TCA (angoisse, dépression, mauvaise estime de soi ..)...
 - Pluridisciplinarité (psychologue, diététiciens, éducateur enseignant en APA, nutritionniste, gynécologue... cardiologue, pneumologue...)
 - Spécificités en fonction des ethnies

Modifier les comportements dans le cadre d'un **programme d'éducation thérapeutique** mais quelles ressources?

- Programmes hospitaliers?
- Réseau de soin de proximité Association Santé Croisée?
- Unité Méditerranéenne de Nutrition (SSR Sainte Marguerite) ?
- Autres ?

Conclusion

- La prévalence de l'obésité chez les femmes en âge de procréer progresse
- L'obésité
 - réduit la fertilité naturelle, altère les réponses aux traitements en PMA et les chances de grossesse
 - Augmente les risques de fausses couches spontanées et de complications materno fœtales en cas de grossesse
- La perte de poids est le principal traitement pour optimiser les chances de grossesses spontanées ou induites.
- Malheureusement les études démontrent la difficulté de ces prises en charge avec des perte de poids réduite et difficiles à maintenir.
- D'où l'intérêt d'une collaboration pluridisciplinaire pour des ressources en éducation thérapeutique adaptées vers un programme d'amaigrissement, médical ou chirurgical.



CGMAP - Dr. LAM TIT