



# Obésité et Reproduction

Daniel Wirthner

Centre de procréation médicalement assistée

Lausanne

# Généralités

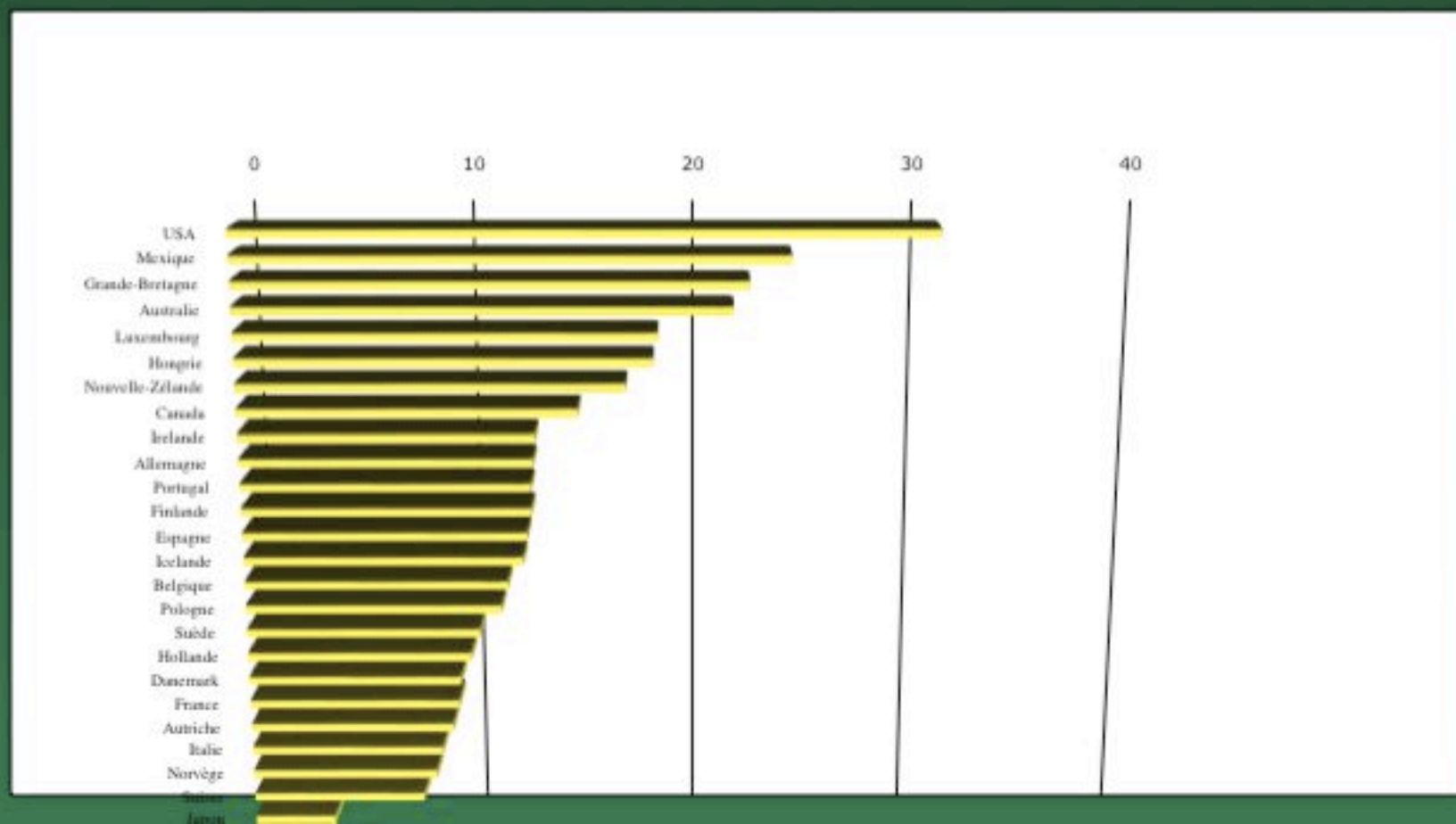
---

- En 2005 il existait en Europe plus de 400 mio de personnes en surpoids et plus de 130 mio d'obèses (BMI>30)
- 9-25% des femmes souffrent d'obésité dans les pays dits développés.
- L'obésité touche les deux sexes , mais il y a plus de femmes souffrant d'obésité morbide (3% F versus 1% des H)
- Le rapport taille-hanche  $> 0.85$  est corrélé avec une

# Généralités

- L'obésité représente une pandémie mondiale en continue progression

Obésité à travers le monde



# Effets de l'obésité sur le fœtus

---

- Augmente le taux de fausses couches de 3X,
- Augmente les risques des malformations fœtales:
  - Non fermeture du tube neural 3.5X
  - Omphalocèle 3.5X
  - Malformation cardiaque 2X
- Malformations difficiles à diagnostiquer, mauvaise qualité de l'échographie
- Mort in utero augmentée de 1.4X et macrosomie 2.36X

## Obésité et conséquences maternelles

### ■ Augmentation de l'HTA, risque thromboembolique

Diabète gestationnel	3.6 (3.25-3.98)
Infection paroi	2.2 (2.0-2.6)
Pre-eclampsie	2.14 (1.85-2.47)
Travail prématuré	1.70 (1.64-1.76)
Césarienne	1.83 (1.74-1.93)
Infection urinaire	1.4 (1.2-1.6)
Saignement post partum	1.39 (1.32-1.46)
Endométrite	1.3 (1.1-1.6)

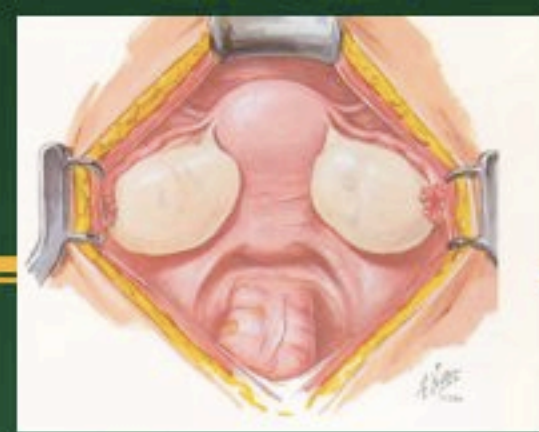
## Influence de l'obésité sur la fertilité

- Il y a une nette corrélation négative entre le poids et la fertilité
- La masse grasse abdominale joue un rôle essentiel
  - Zaadstra et col (1993 BMJ 305) ont étudié 504 femmes bénéficiant de don de sperme:

Rapport hanche/taille	% de grossesse après 12 cycles
<0.7	63
0.7-0.75	51
0.76-0.8	47
0.81-0.85	41
> 0.85	32

- Un BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> et un rapport T/H > 0.85 diminuent de moitié

# Définitions PCO



- D'après Stein-Leventhal (1935)
  - Association: aménorrhée, hirsutisme, infécondité associée à des ovaires blancs nacrés.
- 1990: première conférence internationale sur le PCO
  - (NIH; Bethesda, Maryland, USA).  
(Prédominance de nord-américains)
- 2003: deuxième séance de consensus (Rotterdam NL)  
(Prédominance d'européens)

## 2003: Rotterdam Consensus

---

### ■ 1990 (1+2) NIH, Bethesda, Maryland, USA

- 1 Anovulation chronique ( $<$  ou = 6 saignements/an)
- 2 Clinique et /ou signes biochimiques de l'hyperandrogénie avec exclusion des autres étiologies

### ■ 2003 Rotterdam, NL (2 sur 3)

- 1 Oligo ou anovulation ( $<$  ou = 6 saignements/an)
- 2 Ovaires polykystiques
- 3 Clinique et /ou signes biochimiques de l'hyperandrogénie et exclusion des autres étiologies à l'origine de l'hyperandrogénie.

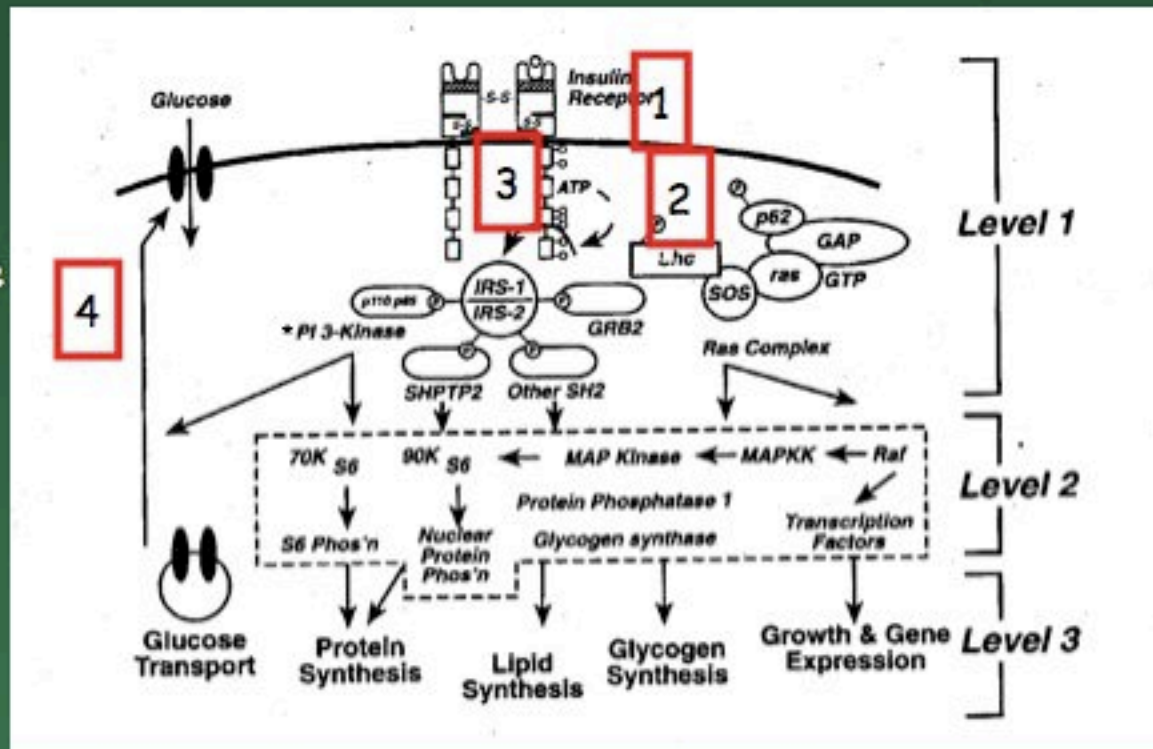
## Résistance à l'insuline et PCO

---

- 35-60% des patientes PCO sont obèses
- L'obésité augmente la résistance à l'insuline (RI)
- Les femmes PCO, indépendamment du poids, présentent significativement plus de résistance à l'insuline que le groupe témoin<sup>1</sup>, plus de diabète type 2 ou gestationnel.
- L'association PCO, obésité, acanthosis nigricans est très fortement liée à une résistance à l'insuline (HAIR-AN syndrome).

# Fonctionnement de l'insuline

- 1 L'insuline se fixe à son récepteur membranaire
- 2 Il induit une phosphorylation de la tyrosine
- 3 Active la phosphorylation de IRS1
- 4 Active le transporteur du glu (GLUT-4)

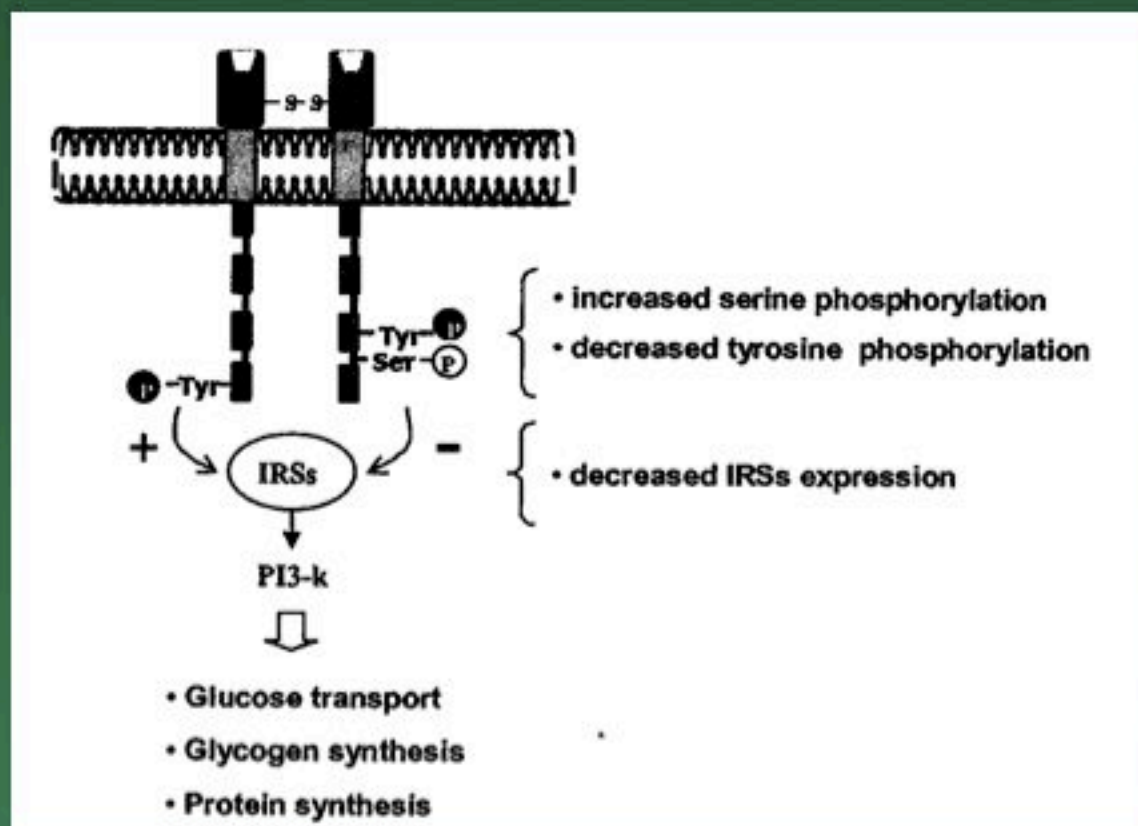


\*PI-3=phosphatidylinositol 3-kinase

# Pathophysiologie de la résistance de l'insuline

## ■ Augmentation résistance périphérique

- L'analyse structurelle du récepteur est normale <sup>1</sup>



\*PI3-k=phosphatidylinositol 3-kinase  
IRSs=insuline receptor substrate

Plusieurs altérations post récepteurs ont été décrites:

Serine phosphorylation

Altération de IRS?

(d'après de Leo et Coll Endo rev 2003;

24,633-667

**Critères permettant de poser le diagnostic de syndrome métabolique  
(Rotterdam 2003)**

---

**Il faut 3 critères au minimum**

<b>Circonférence abdo (taille)</b>	<b>&gt;88cm</b>
<b>Triglycérides</b>	<b>≥150mg/dL (≥1.7 mmol/l)</b>
<b>HDL-C</b>	<b>&lt;50mg/dL (&lt;1.3mmol/l)</b>
<b>TA</b>	<b>≥130/≥85 mmHg</b>
<b>Glu jeun</b>	<b>≥6,2-7 mmol/l (110 -126mg/dl)</b>
<b>Test tolérance glucose 75gr</b>	<b>7.8-11mmol/l (140-199mg/dl)</b>

# Obésité et PCO

---

- La diminution du poids a un effet favorable sur l'irrégularité cyclique, le taux d'ovulation et le taux d'enfants nés vivants en bonne santé.
- La perte de poids de 5-10% permet de diminuer de 30% la masse grasse abdominale.
- La perte de poids représente le traitement de première ligne chez les PCO obèses
- Recommandations du Consensus ESHRE 2007 (Fertil Steril 2008;89;505-22)

# Obésité et PCO

TABLE 1

Randomized trials of lifestyle and pharmacologic weight-loss therapy in women with polycystic ovary syndrome.

Study	Number of patients	Duration	Intervention	Weight loss (kg)	Reproductive outcome
Moran et al., 2003 (13)	28	16 w	<b>Diet</b> <b>Diet (RCT):</b> 6000 KJ/day HP: 40% C, 30% P, 30% F LP: 55% C, 15% P, 30% F	7.7	44% had improvement in ovulation
Moran et al., 2004 (21)	10	16 w	<b>Diet (RCT):</b> 6000 KJ/day HP: 40% C, 30% P, 30% F LP: 55% C, 15% P, 30% F	7.1	NA
Stamets et al., 2004 (22)	26	1 m	<b>Diet (RCT):</b> 4200 KJ deficit/day HP: 40% C, 30% P, 30% F LP: 55% C, 15% P, 30% F	4.0	Decreased T, increased menstrual bleeding
Moran et al., 2006 (28)	23	8 w	<b>Diet (RCT):</b> 5000 KJ/day 2 meal replacements plus low-fat dinner and snacks fat counting (<50 g/day) or carbohydrate counting (<120 g/day)	4.7	Decreased T, 57% had improved menstrual cyclicity
		6 m	<b>Exercise:</b> 8000 steps/day <b>Lifestyle</b>		
Hoeger et al., 2004 (183)	38	48 w	<b>Combined therapy (RCT)</b> <b>Diet:</b> 2100–4200 KJ deficit/day. Individualized healthy meal plan: 50% C, 25% P, 25% F <b>Exercise:</b> Group sessions <b>Behavior:</b> Group sessions	6.8	NS
Bruner et al., 2006 (29)	12	12 w	<b>Diet (RCT):</b> Canadian Food Guide to Healthy Eating <b>Exercise:</b> A combination of endurance and resistance activities 3 days/week	NS	NS

Reprints: *Canadian Journal of Endocrinology and Metabolism*, April 2008, 52(4)

## Effets positifs de l'activité physique et de la diète.

TABLE 1

Continued.

Study	Number of patients	Duration	Intervention	Weight loss (kg)	Reproductive outcome
Tang et al., 2006 (53)	143	6 m	<b>Diet (RCT):</b> 500 kcal deficit/day <b>Exercise:</b> increase physical activity by 15 minutes a day (unmonitored) <b>Pharmacological</b>	1.5	Improved menstrual frequency (median 1 cycle/6 m)
Sabuncu et al., 2003 (32)	40	6 m	<b>Medication:</b> Sibutramine 10 mg/day	5.8	37% decrease in T, 280% increase in SHBG
Jayagopal et al., 2005 (33)	21	3 m	<b>Diet:</b> 8-week run in of dietary modification <b>Medication:</b> Orlistat 120 mg tid	4.4	8% decrease in T

Note: C, carbohydrate; P, protein; F, fat; HP, high protein; LP, low protein; NA, not available; NS, no statistically significant change from baseline; RCT, randomized, controlled trial; SHBG, sex-hormone-binding globulin; T, testosterone; w, week(s); m, month(s).

Reprints: *Canadian Journal of Endocrinology and Metabolism*, April 2008, 52(4)

# Metformin et PCO

- Actuellement la Metformin doit être proposée qu'aux femmes avec une intolérance au glucose.
- La décision d'arrêter ou de continuer la Metformin pendant la grossesse doit être laissée à l'obstétricien.
- La Metformin seule est moins efficace que le citrate de clomiphène.
- Il n'y a pas d'avantages clair de rajouter de la Metformin au traitement de PCO.

**TABLE 2**

Randomized trial from the National Institutes of Health Reproductive Medicine Network.

	CC	Metformin	Combination
N	209	208	209
Ovulation	49 <sup>a</sup>	29	60 <sup>b</sup>
Conception	20 <sup>a</sup>	12	38 <sup>a</sup>
Pregnancy	24 <sup>a</sup>	9	31 <sup>a</sup>
Live birth	23 <sup>a</sup>	7	27 <sup>a</sup>
Multiple	6	0	3

Source: Legro et al., N Engl J Med 2007;356:551-66.

Used with permission.

<sup>a</sup> P < .001.

<sup>b</sup> P < .001 (combination vs. clomiphene citrate [CC]).

Tarlatzis. Consensus on infertility treatment related to PCOS. Fertil Steril 2008.

## Effets de l'obésité sur le traitement de l'ovulation

---

- Les patientes obèses nécessitent plus de citrate de clomiphène ou de gonadotropines pour la stimulation;
- Les patientes obèses sont plus difficiles à suivre pour le tracking (image échographique);
- Le BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> fait souvent partie des critères d'exclusion dans les études portant sur des protocoles de stimulation;

## Effets de l'obésité sur la stimulation

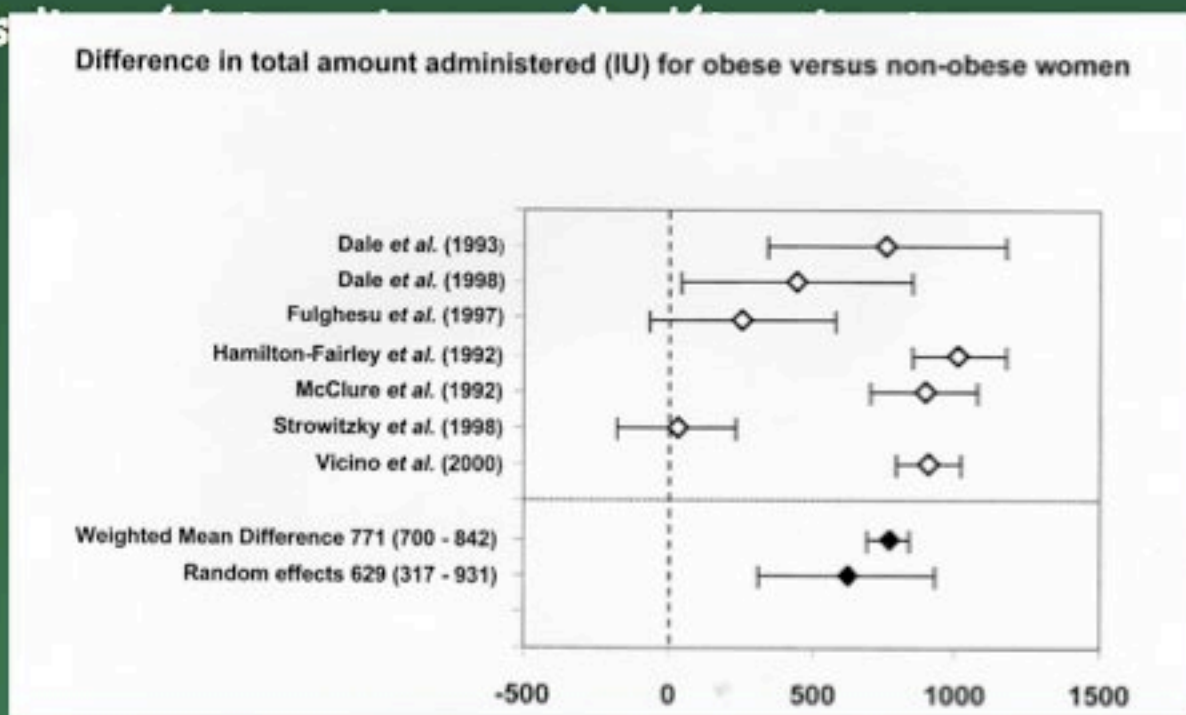
---

- 270 patientes PCO souffrant d'anovulation, le taux de réponse à une stimulation par CC ou gonadotropines:

BMI kg/m <sup>2</sup>	% taux d'ovulation à 6 mois
18-24	0.79
25-29	0.6
30-34	0.153
≥35	0.118

# Effets de l'obésité sur la stimulation

- **Meta analyse: Taux de FSH administré chez des patientes anovulatoires normogonadotropes (WHO2) obèses versus de poids normal**
- **En moyenne 771 UI de plus de HMG chez les obèses.**
- **L'ins...**



## Obésité et FIV

---

- Le taux de grossesses obtenues par FIV diminue chez les obèses
  - Plus de gonadotropines
  - Dosage plus élevé
  - Durée de stimulation plus longue
  - Moins d'ovocytes récupérés
  - Qualité des embryons diminuée
  - Taux d'implantation diminué
- Les patientes obèses en don d'ovocyte voient leur taux d'implantation diminué et leur taux de fausse couche plus élevé que dans une population de poids normal.

## Obésité et FIV

- Etude retrospective portant sur 5019 cycles ICSI/FIV<sup>1</sup>

BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	% de femmes présentant au moins une grossesse
<20	45
20-24.9	48
25-29.9	42
30-34.9	40
>35	30

<sup>1</sup> Human reproduction 2001;16:1086-1091

## Take home message

---

- La mesure du BMI est reproductible, facile à calculer et utile en pratique;
  - La mesure du rapport Hanche -Taille représente un moyen simple de suspecter un syndrome métabolique
- Les patientes obèses doivent être averties des risques aussi bien pour la stimulation que pour la grossesse;
- La perte de poids de 5% diminue déjà notablement la masse grasse abdominale;
- Un BMI >35kg/m<sup>2</sup> est une contre indication à débiter un traitement contre la stérilité. Un BMI <30kg/m<sup>2</sup> devrait idéalement être atteint.