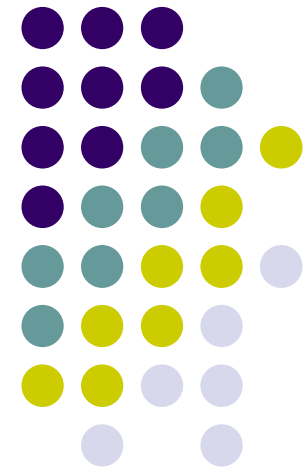


Environnement et ovulation

françoise Lorenzini
DESC Médecine de la reproduction
2010





Cas clinique

- Madame Rose Mary, IDE, 37 ans, consulte en endocrinologie pour « perdre du poids avant la FIV »
- Elle est nulligeste, et, avec son époux Armand, désire une grossesse depuis 4 ans
- Elle pèse effectivement 94 Kg pour 1,62m



Histoire clinique

- Antécédents familiaux de Diabète type 2 et HTA (père), et d'obésité sévère (famille maternelle)
- Histoire pondérale: prise de poids péripubertaire (PR 11 ans), pesait 80 Kg à 12 ans, régime à 17 ans, -20 Kg, puis reprise pondérale lors de ses études d'infirmière
- Cycles irréguliers de 11 à 17 ans, prise d'oestroprogestatifs de 17 à 32 ans.
- Poids maximum actuel.
- Fume 12 cigarettes par jour, le précédent sevrage s'étant soldé par une prise de 8 Kg.



Examen clinique

- IMC 36, tour de taille 98 cm
- Acanthosis nigricans axillaire, bilatéral, et au pli du cou
- Hirsutisme 13 dans la classification de Ferriman et Galway
- TA 140/93 après repos
Score d'EPWORTH 16/24
ronflements nocturnes



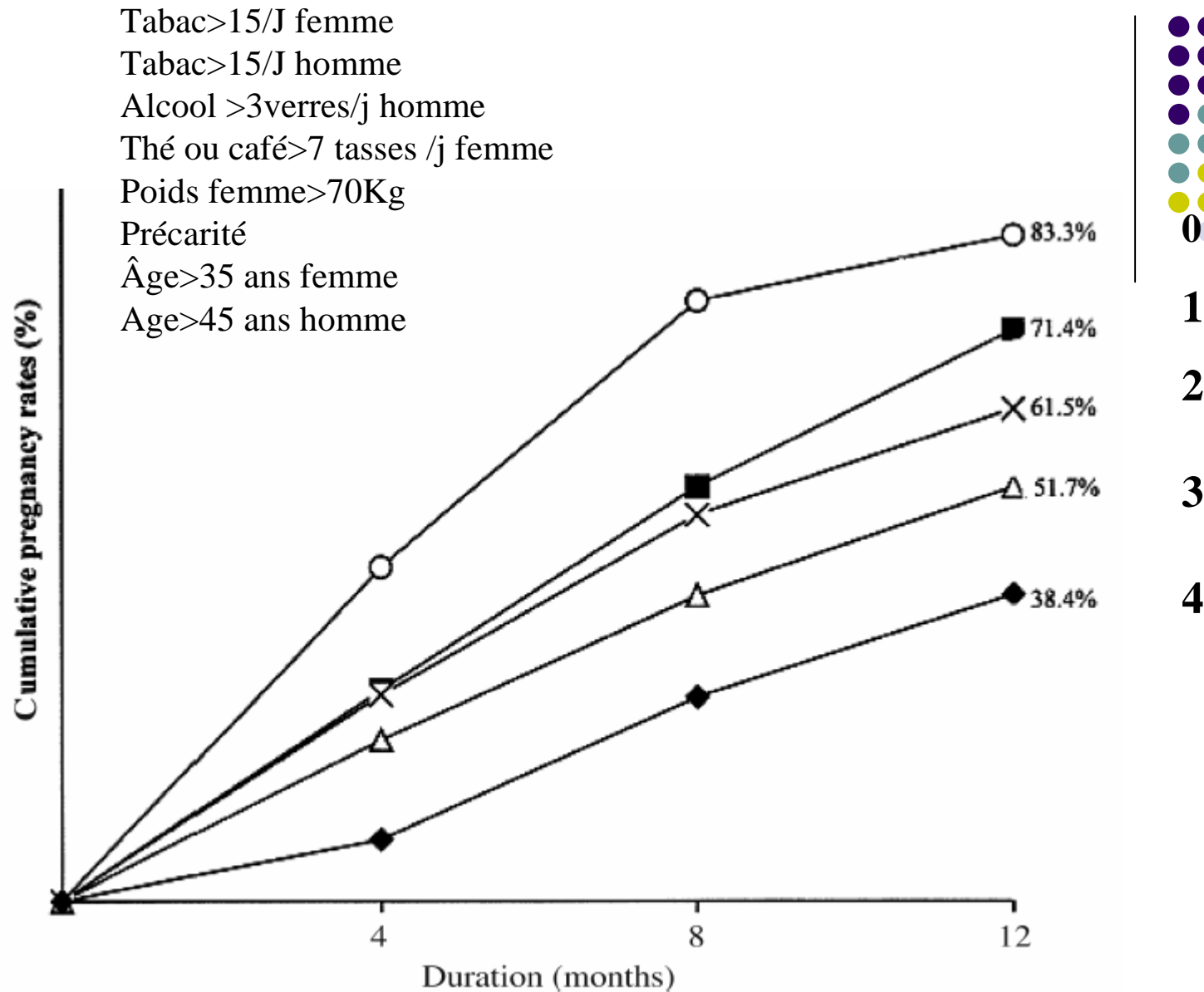
Bilan complémentaire

- Glycémie à jeun 1,05 g/l
- C Peptide à jeun 4ng/ml (nle 1,5-2,5)
- Cholestérol total 1,98g/l, triglycérides 2g/l, HDL 0,38 g/l
- LH 9, FSH 5, testostérone 0,89ng/ml, prolactinémie 18ng/ml, TSH 4, AMH 3,8
- Polysomnographie: 33 apnées/h
- MAPA: moyenne TA 140/85, abolition du rythme nyctéméral de la pression artérielle



Et Monsieur Armand?

- Il a 40 ans, est commercial, voyage beaucoup, mange au restaurant 5 fois par semaine, boit du vin à table midi et soir.
- Il a pris 18 Kg depuis son mariage, surtout « du ventre » dit-il, il pèse actuellement 98 KG pour 1,78m
- Il est traité depuis peu pour l'HTA et prend une statine.
- Il fume environ 20 cigarettes par jour



Chances de concevoir en un an selon le nombre de facteurs de risque (Hassan et al. 2004)

plan



- Les facteurs environnementaux et l'ovulation
 - Tabac
 - alcool
 - Toxiques
 - Poids et ovulation
- Problématique poids/troubles de l'ovulation
 - Prise en charge du surpoids ou de l'obésité dans un cadre de PMA
 - Prise en charge nutritionnelle des troubles centraux de l'ovulation



Tabac et fertilité

Table I. Meta-analysis of 12 studies of smoking exposure and female infertility

Study	Infertility cases (<i>n</i>) in smokers (<i>N</i>) (<i>n/N</i>)	Infertility cases (<i>n</i>) in non-smokers (<i>N</i>) (<i>n/N</i>)	OR (95%CI)	Weight (%)	OR (95%CI)
<i>Cohort studies</i>					
Baird–Wilcox (1985)	11/135	13/543		3.3	3.62 (1.58, 8.26)
de Mouzon (1988)	8/387	31/1500		3.5	1.00 (0.46, 2.19)
Spinelli (1997)	29/203	41/419		5.9	1.54 (0.92, 2.55)
Alderete (1995)	51/554	66/787		7.4	1.11 (0.76, 1.62)
Suonio (1990)	96/521	198/1677		9.0	1.69 (1.29, 2.20)
Laurent (1992)	241/1179	242/1535		9.8	1.37 (1.13, 1.67)
Bolumar (1996a)	298/1341	312/1837		10.1	1.40 (1.17, 1.67)
Bolumar (1996b)	358/1347	592/2642		10.3	1.54 (1.32, 1.90)
Jolle (1994b)	331/1323	452/2129		10.2	1.24 (1.05, 1.46)
Subtotal (95%CI)	1423/6990	1857/13069		69.5	1.42 (1.27, 1.58)
Chi-square 12.97 (df = 8), Z = 6.13					
<i>Case-control studies</i>					
Tzohou (1993)	24/64	14/188		3.9	4.40 (2.13, 9.07)
Daling (1985)	60/159	25/159		5.6	3.25 (1.90, 5.54)
Joesoef (1993)	509/1815	261/1760		10.2	2.24 (1.89, 2.54)
Cramer (1985)	900/1880	1833/4023		10.7	1.10 (0.98, 1.22)
Subtotal (95%CI)	1493/3938	2133/6110		30.5	2.27 (1.28, 4.02)
Chi-square 68.50 (df = 3), Z = 2.82					
Total (95%CI)	2916/10928	3990/19179		100.0	1.60 (1.34, 1.91)
Chi-square 81.47 (df = 12), Z = 516					

0.1 0.2 1 5 10

The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for an effect of smoking on fertility are shown on a logarithmic scale. Republished from Augood *et al.* (1998) with permission.



Tabac et ovulation

- Toxicité directe?
 - Nicotine et cadmium sont retrouvés dans le liquide folliculaire
 - Épaississement de la membrane pellucide (Shilloh et al 2004)
- Modification hormonale
 - Ménopause avancée chez les fumeuses
- Augmentation des FCS précoces ou anomalies de l'implantation
- Retrouvé également chez les fumeuses passives



Arrêt du tabac

- Consultations spécialisées
- Ou médecin généraliste
- Il est important
 - D'évaluer la motivation
 - Stades de prochaska
 - Échelle de motivation et de sentiment de confiance
 - De ne pas « faire la morale »
 - Improductif++
 - De tester la dépendance à la nicotine



Alcool et ovulation

- La consommation chronique et importante d'alcool est responsable d'une baisse de la TeBG, entraînant une hyperoestrogénie relative, et des modifications centrales (Gill and al. 2000)
- La consommation excessive d'alcool est souvent associée à des modifications nutritionnelles délétères (carences en vitamines B12, B9)
- Des anomalies de l'implantation embryonnaire sont également liées à la consommation chronique d'alcool (prouvée au dessus de 8 verres/semaine)
- La dose seuil est difficile à définir



Caféine et ovulation

- Certaines études montrent une augmentation du délai de conception chez les grandes buveuses de café
- Mais des facteurs confondants (tabagisme, en particulier) ne permettent pas de conclure pour des consommations modérées
- Il est de règle de conseiller une modération de la consommation (environ 300mg/j, soit deux à trois tasses de café)

Drogues « récréatives »



- La plus étudiée est le cannabis
 - Les récepteurs aux cannabinoïdes sont répartis dans le SNC, et tous les tissus périphériques, ainsi que dans l'ovaire, la trompe, l'endomètre
 - L'infertilité primaire est augmentée chez les femmes qui en consomment régulièrement (RR 1,7 IC1-3)(***Battista and al. Neuroendocrinology 2008***)
- La cocaïne et les autres opiacés entraînent une élévation de la prolactine, et une modification des gonadotrophines



Polluants industriels

- Peu d'études chez la femme
- Réduction de l'implantation chez des couples en FIV lorsque l'homme manipule des solvants (Tielemans fertil steril 2000)
- Effet œstrogène like du cadmium et du Bisphénol A
- Certains désherbants (Roundup) ont une activité anti progestérone

Poids et ovulation spontanée



- Les études montrent que les chances de concevoir diminuent avec l'IMC
- Cohorte danoise: relation linéaire entre augmentation de l'IMC et délai >1 an pour concevoir (*Ramlau-Hansen Hum reprod 2007*)
- Nurses' health study (*Rich-Edwards Am J Obstet 1994*)
 - RR infertilité anovulatoire
 - 1,3 IMC 24-31
 - 2,7 IMC >32

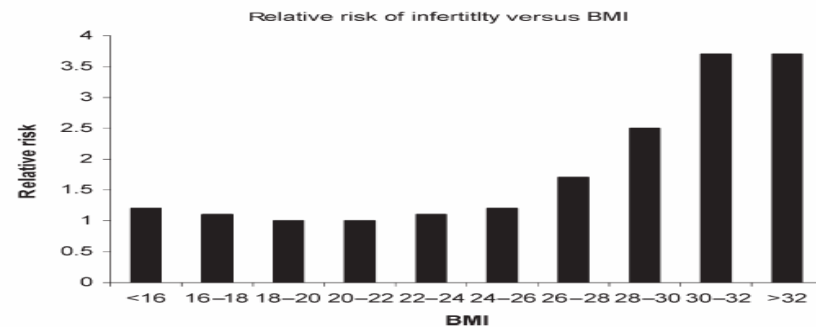


Figure 2. Relative risk of infertility by BMI at age 18. Republished from Rich-Edwards *et al.* (1994) with permission.



Poids et AMP

- Les femmes obèses sont moins répondeuses à toutes les techniques d'AMP
 - Études anciennes en IAD, sans stimulation
 - IMC élevé facteur indépendant d'échec en FIV
 - Au dessus de 35, les chances sont diminuées de moitié (*Nichols fertil steril 2003*)
- L'obésité centrale (androïde) est corrélée à taux d'échec plus important
- L'insuffisance pondérale pose problème lorsqu'elle est associée à des restrictions alimentaires et une anovulation hypothalamique

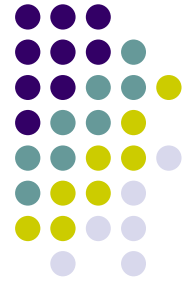
Comment le poids influe-t'il sur l'ovulation?



- hyperinsulinisme: dans obésité centrale
 - Action directe sur l'ovaire (récepteurs IGF1)
 - Diminution de la SHBG, augmentation de la testostérone libre, et aromatisation en oestrogènes dans le tissu adipeux
 - Augmentation du taux d'insuline intrafolliculaire, avec inflammation locale
 - La leptine est augmentée dans le liquide folliculaire et perturbe la production d'oestradiol (*Metwally Obes rev 2007*)



Profils différents de l'anovulation chez la femme en surpoids



- SOPK
 - LH/FSH élevé
 - Hyperandrogénie clinique et biologique
 - Sensible à la Metformine (***Lord Cochrane data base 2003***)
- Hors SOPK
 - Profil d'hypogonadisme central , dans les obésités sévères en particulier
 - FSH, LH basses
 - Action centrale de la leptine et des adipocytokines

Bilan du surpoids dans le cadre du bilan d'infertilité



- Évaluer la gravité, l'ancienneté de l'excès de poids
 - IMC, normal entre 18 et 24
 - tour de taille, obésité centrale si >82 cm
 - Histoire pondérale
 - Extrême gravité des obésités remontant à la petite enfance
- Evaluer le retentissement de l'excès pondéral
 - Métabolique (diabète, dyslipidémie)
 - Vasculaire (TA, facteurs coronariens)
- Envisager la prise en charge en tenant compte de l'environnement++

Prise en charge de l'excès de poids avant AMP



- Dépend du profil métabolique et ovulatoire et de l'âge de la patiente
 - Obésité grade 1 ou 2 (IMC entre 30 et 40), non compliquée, avec OPK, moins de 38 ans
 - Diététique équilibrée, activité physique régulière
 - Perte de poids progressive (3Kg/mois)
 - Metformine 2g/j en augmentation progressive
 - Suivi régulier diététique (1/mois) ou groupes de pairs type Wwatchers et suivi médical tous les trois mois
 - Objectif pondéral à négocier <30, 27, 25
 - Mais dès -10%, grossesses spontanées fréquentes
 - Arrêt du tabac++

Prise en charge de l'excès de poids avant AMP



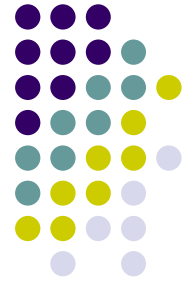
- Obésité grade 3, ou compliquée d'HTA, de SAOS, diabète, quel que soit l'âge
 - Discuter d'emblée une chirurgie de l'obésité
 - Prise en charge des comorbidités
 - Diététique et exercice physique adapté
 - Metformine si Diabète, ou SOPK
 - Suivi spécialisé indispensable
 - Souvent suivi psychologique ++
 - Arrêt du tabac++

Prise en charge de l'excès de poids avant AMP



- Patiente avec hypogonadisme central
 - Discuter chirurgie de l'obésité si IMC>40
 - Faire un bilan hypophysaire complet
 - Suivi spécialisé
 - Envisager une stimulation par gonadotrophines lorsque l'objectif pondéral est atteint

Prise en charge de l'excès de poids avant AMP



- Lorsque la patiente a plus de 38 ans
- On sait que l'âge est un facteur de mauvais pronostic qui s'ajoute à l'obésité
 - Bilan comme pour les autres patientes
 - Diététique et exercice à mettre en place
 - Discussion multidisciplinaire pour ne pas faire perdre de chance au couple

Certains régimes sont ils meilleurs que d'autres?



- Peu d'études randomisées
- Régime hypocalorique seul ou avec exercice permettent de perdre du poids, moins 10% en six mois
- La plupart des régimes restaurent l'ovulation dans le SOPK
- L'exercice physique régulier permet de diminuer le syndrome métabolique et de maintenir la perte de poids
- Les régimes pauvres en glucides ou en lipides donnent des résultats similaires sur le court terme
- Prescription systématique de Vitamine B9 (0,4mg/j au moins)



Chirurgie de l'obésité

- Peu d'études sur la fertilité des femmes après chirurgie de l'obésité
- Devenir des grossesses meilleur après by pass, et anneau gastrique
- Nécessité d'un suivi spécialisé à long terme
- Supplémentation vitaminique selon la technique
- Délai un an entre chirurgie et conception pour optimiser l'amaigrissement

Grossesses après gastroplastie

(Dixon Obstet Gynec 2006 nov 106)



populations grossesse	Après Gastroplastie n=76	Grossesse antérieure n=40	Contrôles maternité	Contrôles obèses n=76
Prise de poids Kg	9,6	14,4*	ND	ND
Poids naissance	3397	3350	ND	ND
DG	6,3*	19*	5,5	15*
HTA	10*	45*	12	38*

*p< 0,01



Grossesses après by pass

- 34 grossesses après by pass (2001-2004)
 - Am J Surgery 2006 dec 192(8)
 - Pas de complication néo natale
 - Taux de césarienne augmenté
- Idem dans étude israélienne
 - Am jal of obstet and gynecol 2004 may 190(5)
 - 298 patientes, chirurgies diverses entre 88 et 2002

Insuffisance pondérale et ovulation



- L'ovulation peut être perturbée chez les femmes ayant un IMC bas (<17), mais c'est en lien avec les TCA (restriction cognitive)
- Dans les anorexies mentales, même guéries, persistance fréquente de l'hypogonadisme central
- Diminution de la pulsatilité de LHRH
- Ovaires microfolliculaires
- Les troubles du comportement alimentaire et l'exercice physique intensif ($>6h/semaine$) sont souvent associés

Bilan d'une insuffisance pondérale



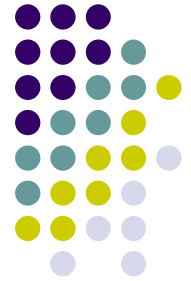
- Evaluation de la situation pondérale
 - IMC
 - Fonte musculaire?
 - Tissu adipeux?
 - Ostéodensitométrie si aménorrhée de plus de un an
- Evaluation nutritionnelle
 - Carences?
 - Équilibre alimentaire?
- Evaluation comportementale
 - Exclusions alimentaires
 - Exercice physique à quantifier

Bilan d'une insuffisance pondérale en AMP



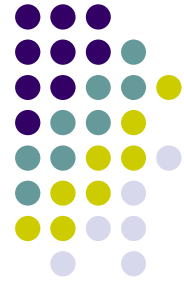
- Recherche d'une anovulation hypothalamique
 - LH basse
 - FSH normale ou basse
- Dénutrition biologique
 - Dosage de RBP, préalbumine
 - Dosages vitamines D, B1, B6, fer sérique

Prise en charge d'une insuffisance pondérale en AMP

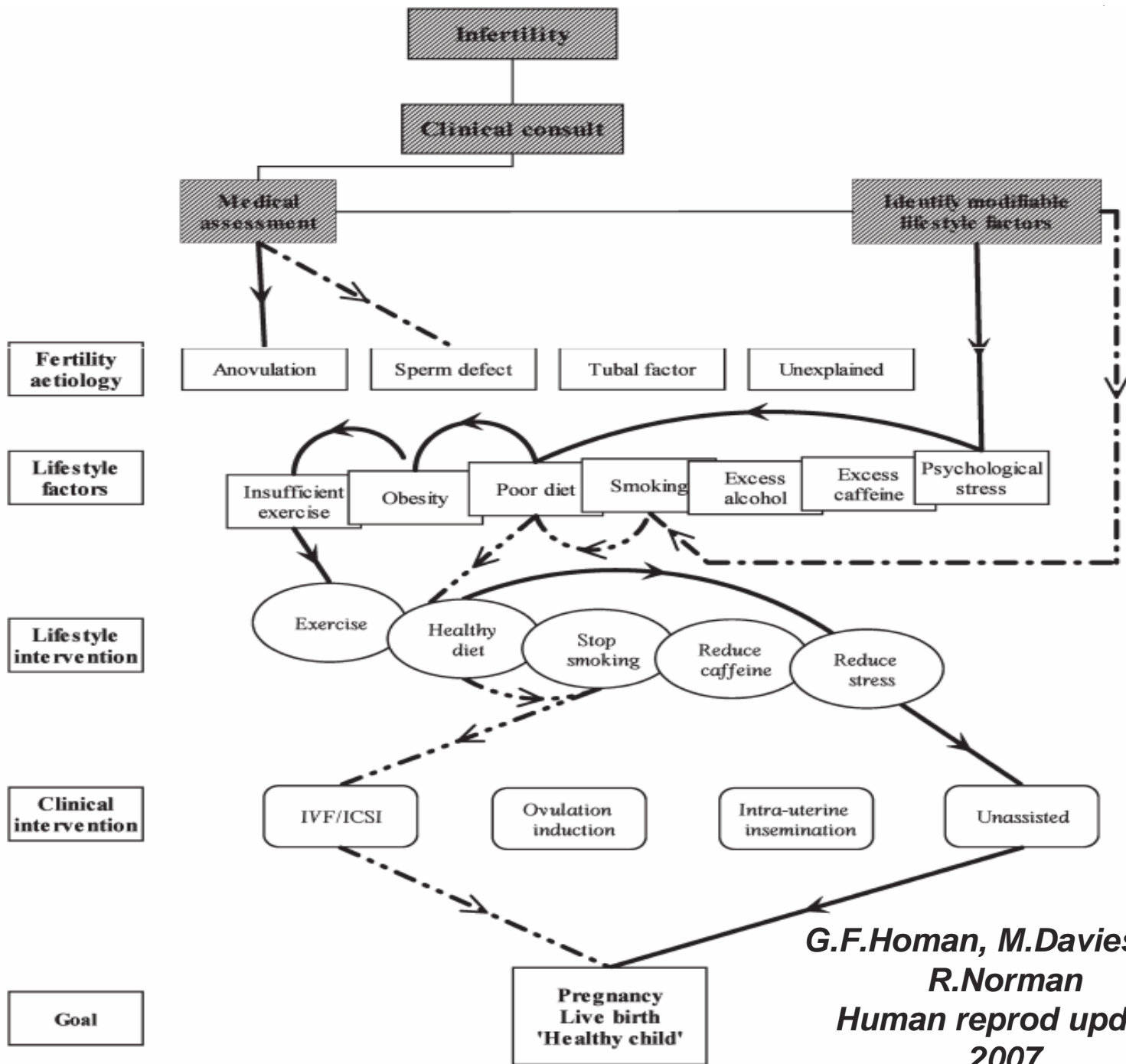


- La prise en charge nutritionnelle est nécessaire, mais souvent insuffisante
- Supplémentation vitaminique adaptée (B9, D fer en général)
- Une psychothérapie peut être proposée
- L'aménagement de l'exercice physique (moins de quatre heures/semaine, intensité moindre)
- Souvent nécessité de stimulation de l'ovulation (pompe LHRH, FSH+LH)

Aspects socio-économiques de l'approche environnementale



- Est-il licite d'autoriser les couples présentant un facteur « modifiable » défavorable à entrer dans des programmes d'AMP? (*task force on ethic and la, teh netherlands, Human reprod. March 2010*)
 - Grossesses à risque
 - Taux de réussite inférieurs
 - Coût pour la société
- Est-il licite d'utiliser les critères pondéraux pour admettre ou non des couples en AMP? (*Sneed Human reprod August 2008*)
 - L'excès de poids, par exemple, est très fréquent, en général non modifiable durablement
 - Faut-il évoluer avec la société qui « fabrique » de plus en plus d'obèses et de couples infertiles?
 - Conflit âge/poids



*G.F.Homan, M.Davies and
R.Norman
Human reprod update
2007*



Et Rose Mary?

- Elle et son mari cumulent les facteurs de mauvais pronostic
- On peut proposer
 - Une consultation tabacologie aux deux époux
 - Un suivi diététique rapproché, adapté au pré diabète
 - Une ventilation nocturne en pression positive
 - Un traitement de l'HTA compatible avec une grossesse
 - Un taritement par Metformine 2g/j
- Mais attention à l'âge!
 - Objectif pondéral IMC 27 si possible



Conclusions

- Facteurs environnementaux modifiables
 - Poids (excès ou insuffisance)
 - Tabac
 - Toxiques divers
- Parfois difficiles à modifier
 - Car conflit avec l'âge (après 36 ans, l'IMC a un effet moindre)
 - Ou lié à des conditions pathologiques particulières (obésité génétique)