

EXCES PONDERAL ET ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Dr Bruno Lemaire
CHR Orléans

Collège de Gynécologie CVL

Les partenaires multiples du GnRh

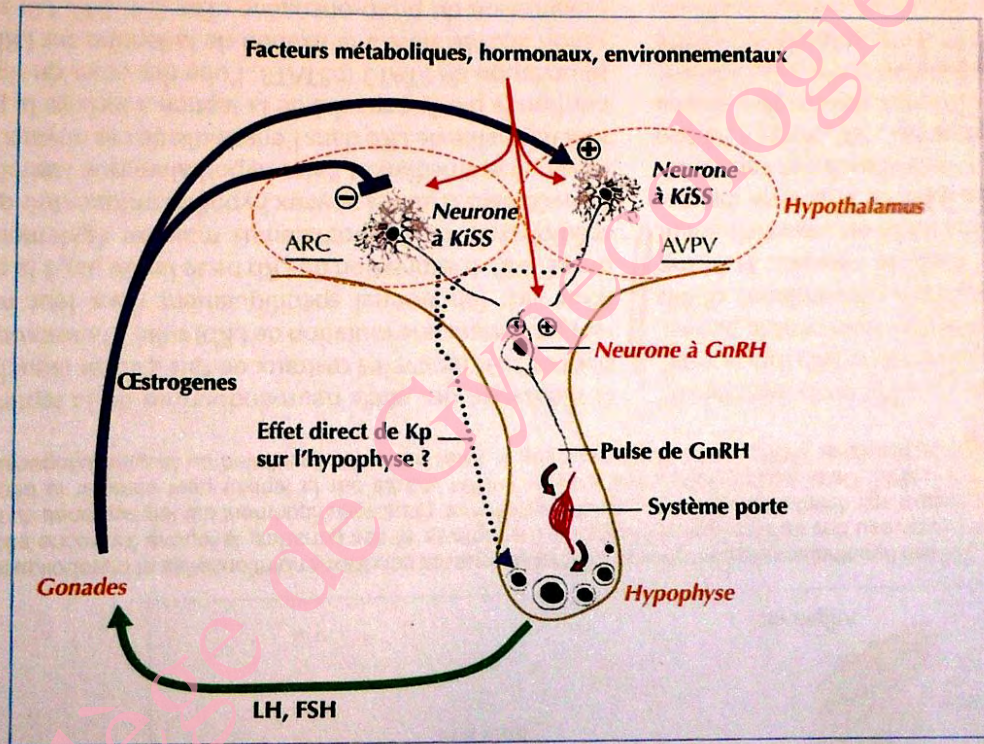


Figure 1. Mécanismes d'action des kisspeptines chez le rongeur femelle. ARC : noyau arqué ; AVPV : noyau antéroventral périventriculaire.

LA KISSPEPTINE

- ▶ Gène kiss1 cloné à Hershey où sont fabriqués les chocolats « Hershey kisses »
- ▶ Ligand naturel du récepteur GPR54
- ▶ Récepteur GPR54 fortement exprimé dans les cellules à GnRh

Collège de Gynécologie CVL

La kisspeptine : « gate keeper » axe gonadotrope

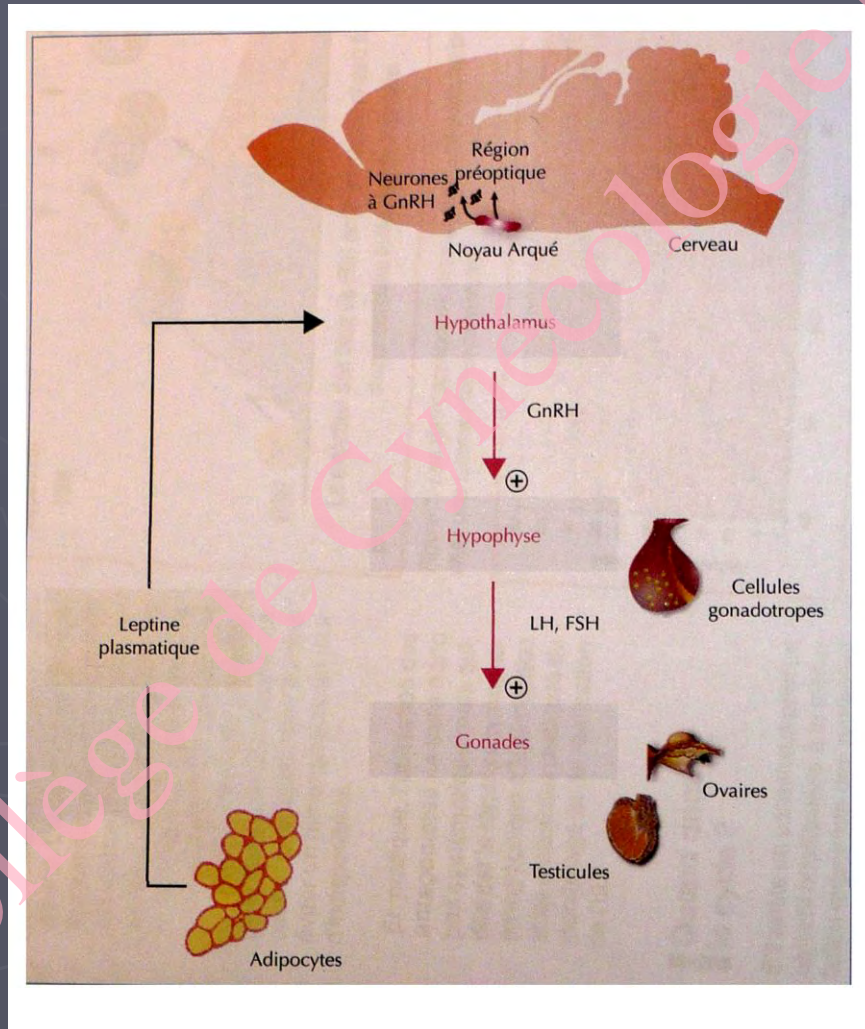
- rôle initiation puberté
- Induction pic pré ovulatoire de gonadotrophines
- Rétrocontrôle stéroïdes sexuels
 - au niveau du noyau arqué (rétrocontrôle œstrogénique négatif probable)
 - au niveau noyau antero latéral péri ventriculaire rétrocontrôle oestrogenique positif

La régulation du gène kiss1

- ▶ LEPTINE
- ▶ GHRELIN
- ▶ NEUROPEPTIDE Y
- ▶ IGF1
- ▶ MELANOCORTINE

Collège de Gynécologie CVS

La LEPTINE



REGULATION DE LA LEPTINE

- ▶ Les souris ob/ob deletées pour le gène de la leptine sont steriles et le restent quelque soit leur poids
- ▶ Sont pré-pubères
- ▶ **Fonction restaurée par l'administration de leptine**
concentration seuil directement corrélée à la masse grasse avec reprise secretion kisspeptine
- ▶ Action hypothalamique via les peptides orexigenes (neuropeptides γ) ou anorexigenes (pro-opiomelanocortine)
- ▶ Les neurones contenant ces neuropeptides ont tous des recepteurs à la leptine

LEPTINE ET PATHOLOGIE

- ▶ Dans l'anorexie l'administration de leptine restaure le fonctionnement de l'axe gonadotrope
- ▶ En cas d'obésité installation d'une hyperleptinémie proportionnelle à la masse adipeuse (résistance à la leptine?)
- ▶ Se traduit chez l'animal par une baisse de la fertilité d'origine centrale avec chute GnRh LH et atrophie ovarienne

LA GHRELININE

- ▶ Produite par le tractus gastro-intestinal mais pas seulement (testicules oviaires- effet paracrine sur les stéroïdes sexuels)
- ▶ Puissant secretagogue de GH
- ▶ Action médiée au niveau central via la kisspeptine et le neuropeptide Y
- ▶ Chez l'animal effet globalement inhibiteur sur l'axe gonadotrope

GHRELIN ET PATHOLOGIE

- ▶ Association anorexie , taux elevés de ghrelina et hypogonadisme hypogonadotrope
- ▶ Le syndrome Prader Willi associe hypoplasie génitale impuberisme et hyperghrelinémie dont l'étiologie n'est pas clairement établie

OBESITE ET FERTILITE SPONTANEE

- ▶ Allongement DNC > 12 mois si IMC au-delà de 26 (TK Jensen cohorte de 10903 patientes)
- ▶ Courbe en U inversée pour la relation entre fertilité et IMC (JW van der Steeg cohorte de 6035 patientes)

OBESITE ET GROSSESSE

➤ Élévation du risque de fcs (meta-analyse de M Metwally OR 1.67 si IMC >25

➤ Élévation du risque de MIU proportionnelle

OR 1.3 30 < IMC < 35

OR 1.4 35 < IMC < 38

OR 1.9 IMC > 40

Idem pre-eclampsie et mort néonatale

➤ Effets sur la descendance: élévation du risque d'obésité conséquence des effets de l'insulino résistance sur l'ovocyte (RJ Norman)

POIDS ET DOSES DE GONADOTROPHINES

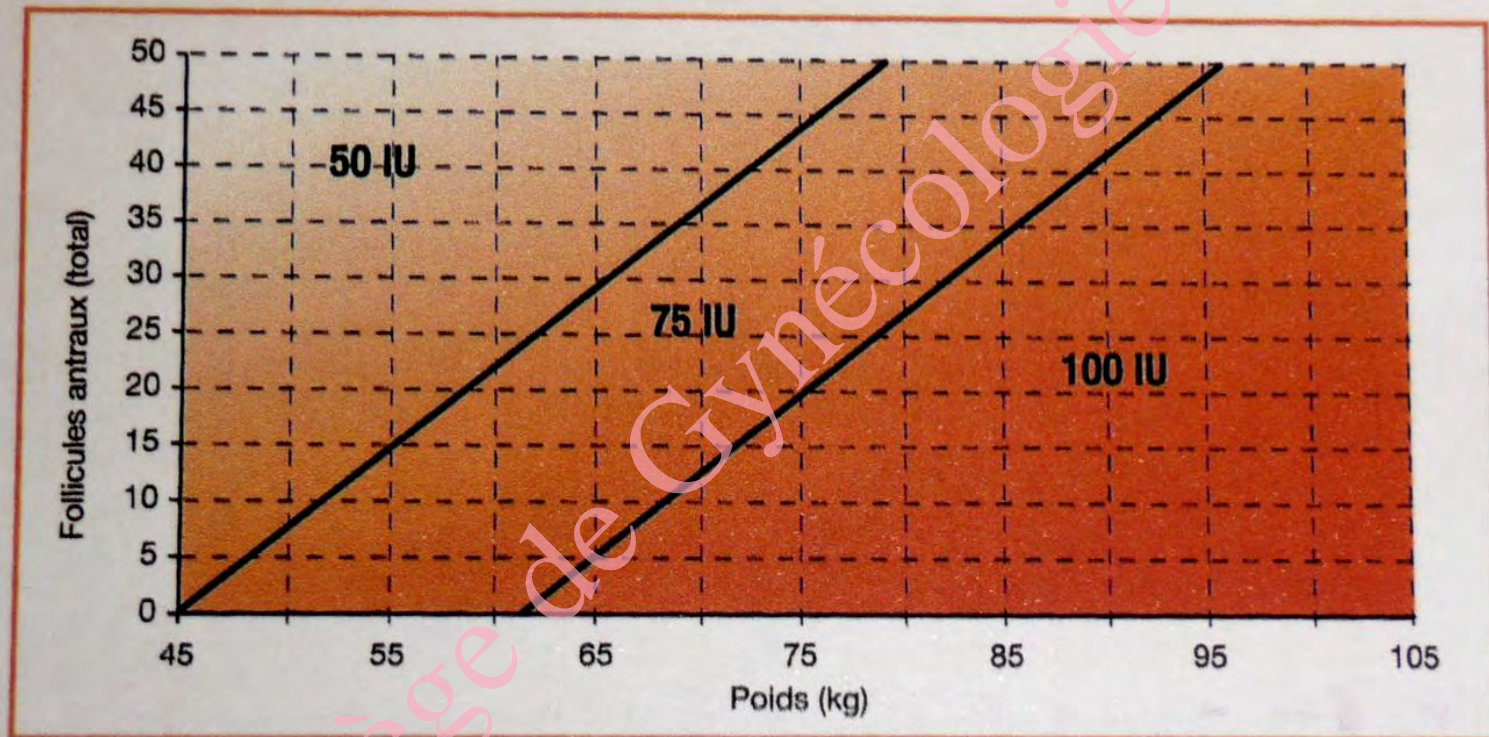


Figure 2. Normogramme du choix de la dose de FSH quotidienne à administrer chez une femme normo-ovulatoire en fonction du poids et du compte des follicules antraux pour obtenir une stimulation bifolliculaire (d'après N. la Cour Freiesleben et coll.).

OBESITE ET IIU

- ▶ Échec de prise en charge en IIU corrélée l'IMC

RR= 1	20 < IMC < 24
RR 1.4	25 < IMC < 27
RR= 2.7	28 < IMC < 36
- ▶ A la condition que cette IMC s'accompagne d'un SOMPK et ou d'une spanioménorrhée
- ▶ Le rapport taille/hanche semble encore plus pertinent

OBÉSITÉ ET FIV

Meta analyse de A Maheshwari , étude de cohorte de Fédorcsak (2660 patientes 2004)

- ▶ Diminution chances de grossesse si IMC >30
- ▶ Augmentation doses de gonadotrophines , de cycles annulés
- ▶ **Diminution du nombre d'ovocytes**
- ▶ Augmentation du risque de fcs

LA GESTION DES COMPLICATIONS DE LA FIV

- ▶ DN Lucas à propos de la césarienne « the 30 minutes to delivery time is unrealistic in morbidity obese women »
- ▶ Resume parfaitement la problematique de la prise en charge des patientes sous l'angle de l'anesthésie de la ponction de la gestion des complications...

EN PRATIQUE

- ▶ Objectif affiché : IMC < 30
- ▶ Interprété avec souplesse pour les IIU
- ▶ De façon rigoureuse pour la fiv
- ▶ Nécessite information préalable de la patiente qui pourrait passer des IIU à la FIV

Collège de Gynécologie CVL

LA PROBLEMATIQUE

- ▶ Est comme souvent en médecine celle de l'annonce
- ▶ Éviter les écueils
 - du jugement de valeur
 - du caractère normatif
- ▶ Restaurer le dialogue

Collège de Gynécologie CML

La prise en charge

- ▶ Encadrement hygiéno-diététique indispensable avec si nécessaire prise en charge du syndrome métabolique
- ▶ Pas toujours compris dès la première **consultation ...**
- ▶ Restaurer activité physique
- ▶ Programmer consultation intermédiaire pour rappeler les objectifs (3 mois)
- ▶ Rôle du conjoint fondamental

LES MOYENS ASSOCIES

- La Metformine semble pouvoir être proposée
 - en cas d'échec du cc seul
 - Chez les patientes dont l'IMC dépasse 35
 - Associée aux gonadotrophines chez les patientes hyper insuliniques
- Pourquoi pas la chirurgie bariatrique mais nous n'en posons jamais l'indication ...