

INFERTILITE : PEUT-ON AGIR SUR LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ?

R. LEVY, C FAURE, C DUPONT, N SERMONDADE, P. LEVEILLE,
P CHAVATTE-PALMER, S. CZERNICHOW, S HERBERG



Centre d'Assistance Médicale à la Procréation - CECOS
Hôpital Jean Verdier, APHP, Bondy (HUPSSD)

EREN, Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle,
UMR U557 Inserm ; Inra ; Cnam ; Paris 13, Bobigny



BLEFCO www.blefco.com

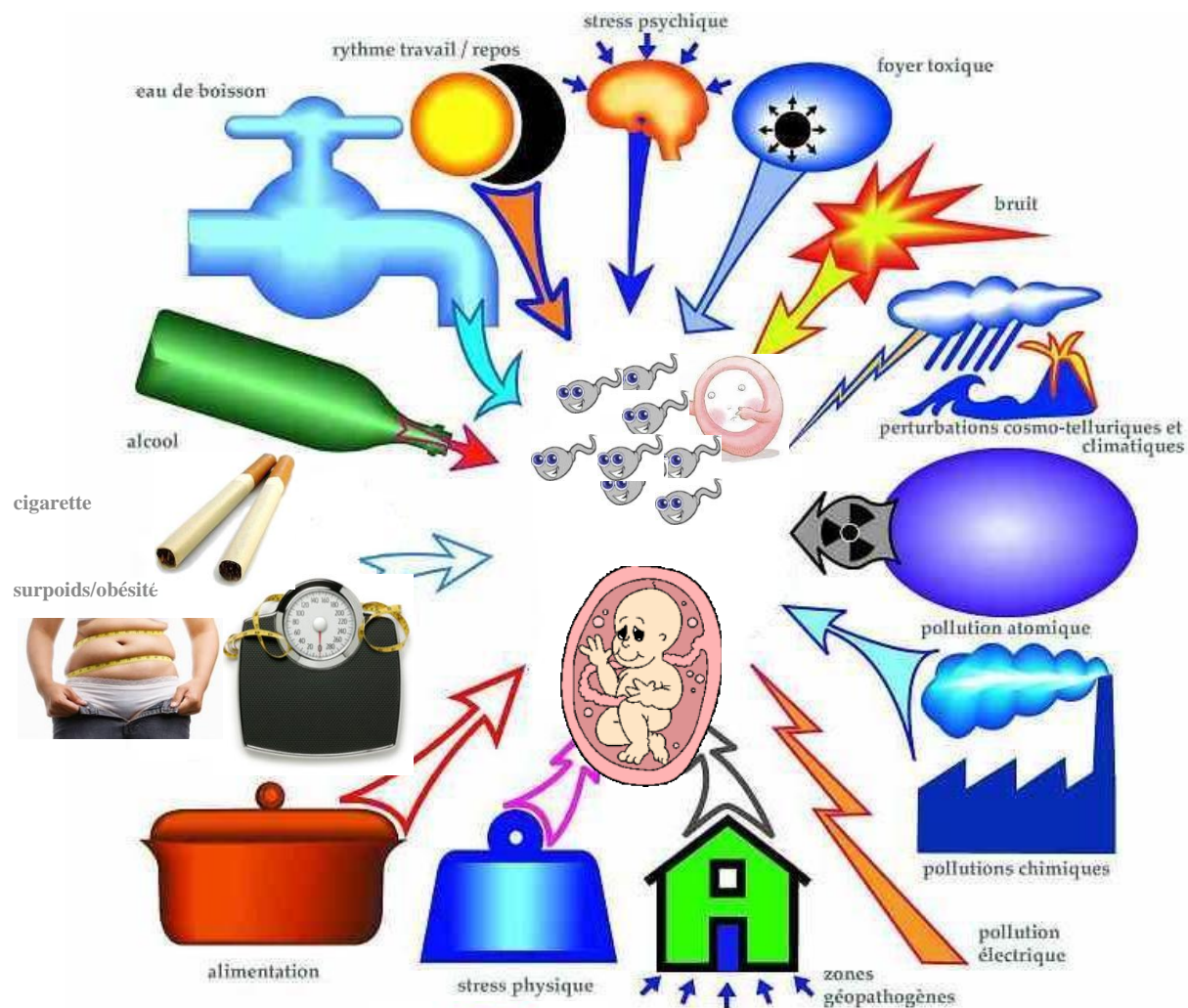


SF-DOHAD www.sf-dohad.fr



Management Committee action COST « Epigénétique et environnement périconceptionnel » www.cost.eu

ENVIRONNEMENT / REPRODUCTION



PERIODES CRITIQUES :

- PERICONCEPTION
- ANTENATALE
- PERINATALE

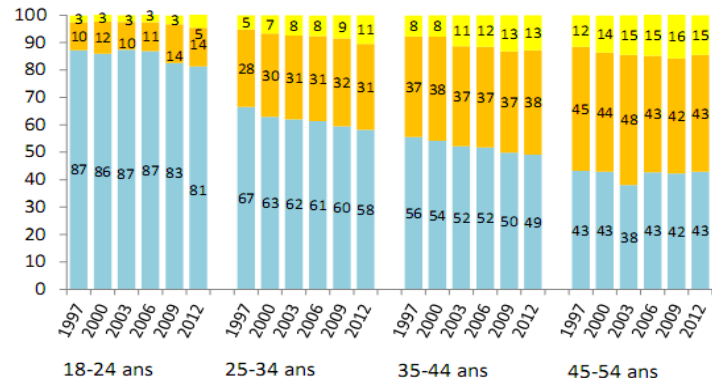
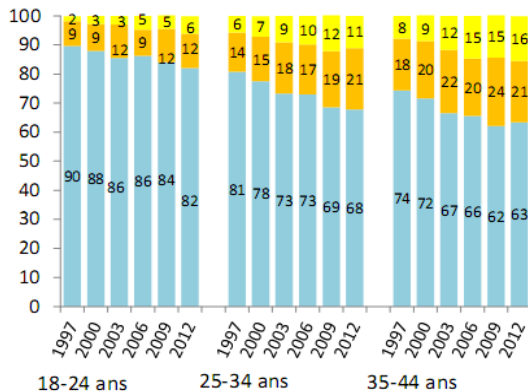
QUEL EFFET ?

- EVALUER
- MODIFIER / REVERSIBLE ?
- TRANSGENERATIONNEL



NUTRITION / COUPLES EN AGE DE PROCREER

Poids/IMC



IMC ≥ 25:

1/3 femmes, 1/2 hommes

IMC ≥ 30:

15% femmes et hommes

ObEpi 2012

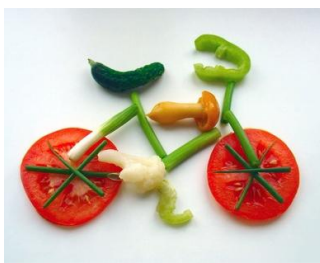
Adiposité



- ❑ 43 % des femmes avec TT > 88 cm
- ❑ 27% des hommes avec TT > 100 cm

Seuils NCEP/ ATP III, syndrome métabolique, ObEpi 2012

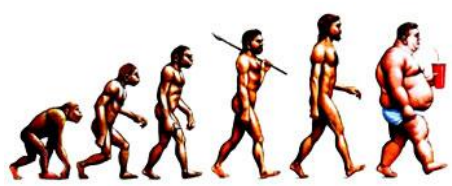
Statut nutritionnel



- ❑ 57 % des hommes et 77% des femmes ont des apports en calcium ANC
- ❑ 35% ont une fréquence de consommation en fruits et légum insuffisante
- ❑ 35% ont des apports totaux en lipides < 35% des AESA



Castetbon et al. 2009



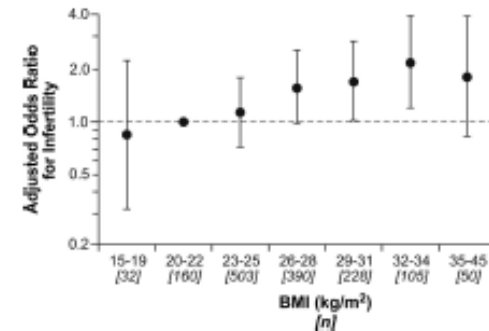
IMC ♂ / HYPOFERTILITE DU COUPLE



- **3 grandes études épidémiologiques** : relation dose-effet entre IMC ♂ et hypofertilité du couple

- 1 329 couples, OR surpoids ou obésité = 1,12 (1,01-1,25)

Sallmen et al., 2006



- 49 957 couples, OR surpoids et obésité = 1,15 et 1,49 (1,09-1,22 et 1,34-1,64)

Ramlau-Hansen et al., 2007

- 26 303 couples, OR surpoids et obésité = 1,20 et 1,36 (1,04-1,38 et 1,13-1,63)

Nguyen et al., 2007

- **Couples infertiles** : incidence plus élevée de l'obésité en cas d'infertilité masculine

Magnusdottir et al., 2005; Hanafy et al., 2007; Zorn et al., 2007; Pauli et al., 2008



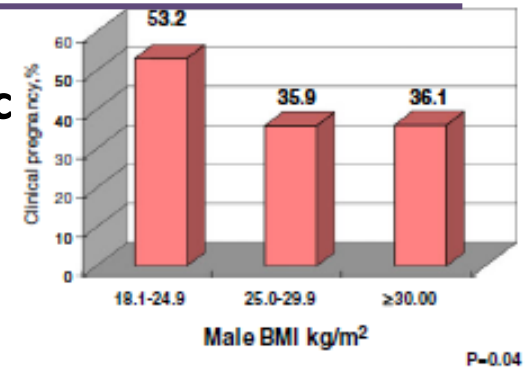
IMC ♂ / ISSUE EN AMP



- Association négative IMC ♂ et chances de grossesse en FIVc

290 cycles

Keltz et al., 2010



- ↓ des taux de naissances vivantes avec l'IMC ♂ en ICSI

86 cycles, OR obésité = 0,16 (0,03-0,90), p=0,04

Colaci et al., 2012

- ↓ des taux de blastulation et naissances vivantes avec l'IMC ♂ en FIV ou ICSI

305 cycles

Bakos et al., 2011



Pregnancy and live birth outcomes according to paternal BMI.

Outcome	Normal (n = 63)	Overweight (n = 148)	Obese (n = 62)	Morbidly obese (n = 32)
Live birth/OPU (%)	41.3 ^a	26.4 ^b	22.6 ^b	12.12 ^c

Correspondence:
Georgios Anifandis, Ph.D, Clinical Embryologist,
Dept OB/Gyn, University of Thessalia, Medical
School, Larisa, Greece. E-mail: ganif@med.uth.gr

The BMI of men and not sperm parameters impact on embryo quality and the IVF outcome

Keywords:
body mass index, embryo quality, in vitro
fertilization result, sperm parameters

G. Anifandis,* K. Dafopoulos,* C. I. Messini,* N. Polyzos* and
I. E. Messinis*

*Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Thessalia, Med
Greece

Received: 12-May-2012
Revised: 2-Aug-2012
Accepted: 6-Aug-2012

4 groupes :

1. BMI ♂ ≤ 25 et ♀ ≤ 25
2. BMI ♂ > 25 et ♀ > 25
3. BMI ♂ > 25 et ♀ ≤ 25
4. BMI ♂ ≤ 25 et ♀ > 25

Table 2 Embryological data among the four groups

	BMI groups				P-value
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	
No of cases	64	79	142	16	
No of ETs	60	69	124	14	
CES	23.4 ± 5	16.6 ± 5.5	16.8 ± 6.4	33.3 ± 3	NS
MSET ^a	9.1 ± 1	8.1 ± 0.6	8.1 ± 0.8	9.6 ± 0.5	<0.05
Implantation rate (IR)% ^c	17.4% (23/132)	11.1% (20/180)	8.6% (30/348)	18.9% (7/37)	<0.05
Pregnancy (%) ^b					
Positive hCG	30.5% (18)	29% (20)	23.4% (29)	42.9% (6)	<0.05
Clinical	26.7% (16)	24.6% (17)	18.5% (23)	28.6% (4)	<0.05
On going	25% (15)	21.7% (15)	16.1% (20)	22.2% (2)	<0.05
Live birth rate	25% (15)	21.7% (15)	16.1% (20)	22.2% (2)	<0.05

^{a,b}Group 4 demonstrated the best embryo quality and the highest pregnancy per cent when compared to group 2 and 3 (for MSET: group 4 vs. group 2, $P = 0.03$ and group 4 vs. group 3, $P = 0.01$ and for pregnancy: group 4 vs. group 2, $P = 0.002$ and group 4 vs. group 3, $P = 0.001$), but comparable to group 1 (both embryo quality and pregnancy: group 4 vs. group 1, $P = NS$). ^cIn all groups, in some women was observed more than one intrauterine sac and that is why the number of implanted embryos is different from the number indicated in parenthesis in the clinical pregnancy rate. These numbers (in the clinical pregnancy row) are the numbers of cases and not the numbers of intrauterine sacs. ETs, embryo transfers; CES, cumulative embryo score; MSET, mean score of embryo transfer.

The influence of female and male body mass index on live births after assisted reproductive technology treatment: a nationwide register-based cohort study

Gitte Lindved Petersen, M.Sc. (Public Health),* Lone Schmidt, D.M.Sci.,* Anja Pinborg, D.M.Sci.,^b and Mads Kamper-Jorgensen, Ph.D.^a

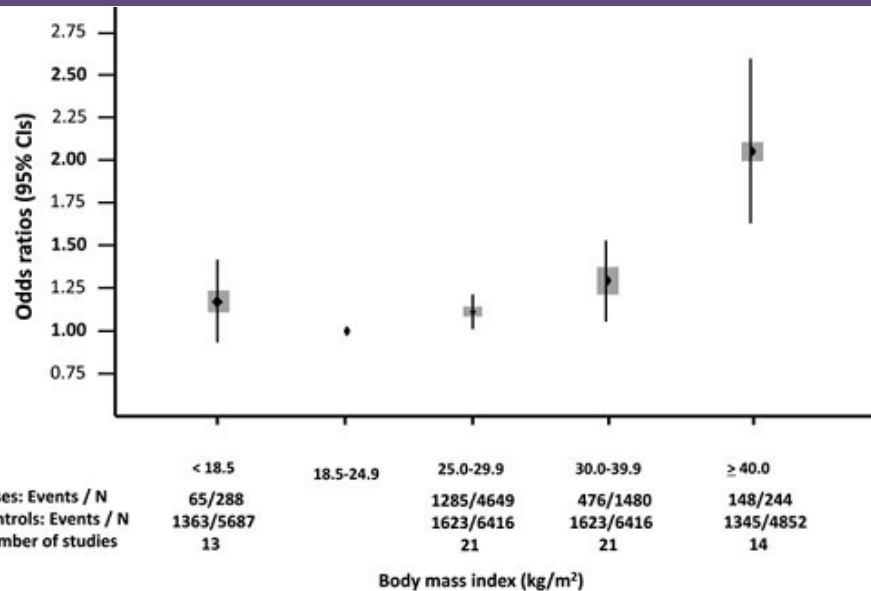
^a Section of Social Medicine, Department of Public Health, and ^b Fertility Clinic, Juliane Marie Center, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Results from multilevel logistic regression analyses of probability of live birth following IVF or ICSI treatment of couples.

Combination of BMI (kg/m ²)			Live birth per IVF cycle ^a			Live birth per ICSI cycle ^a			Live birth per IVF/ICSI cycle ^a		
Women	Men	n (%)	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
<25	<25	601 (31.5)	1	–	.455	1	–	.974	1	–	.488
<25	≥25	508 (26.7)	0.78	(0.52–1.16)		0.91	(0.59–1.41)		0.83	(0.62–1.12)	
≥25	<25	313 (16.4)	0.83	(0.50–1.37)		0.94	(0.60–1.47)		0.87	(0.62–1.21)	
≥25	≥25	484 (25.4)	0.73	(0.48–1.11)		0.92	(0.59–1.42)		0.81	(0.60–1.09)	

Impact négatif d'un IMC élevé de la femme et de l'homme sur les taux de naissance, de façon combinée et de façon indépendante en FIV

IMC ♂ / SPERME



Sermondade et al., *Human Reproduction Update*, 2012 ; *Archives Interne Med.* 2012

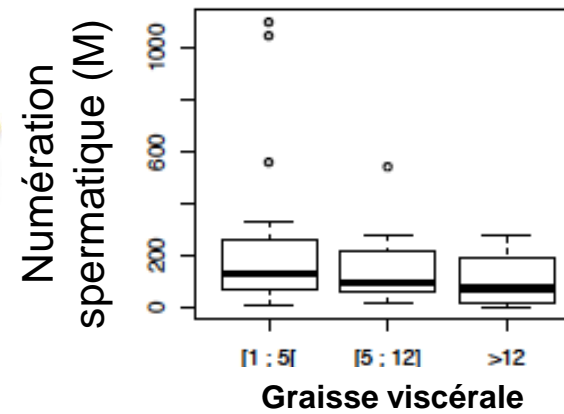
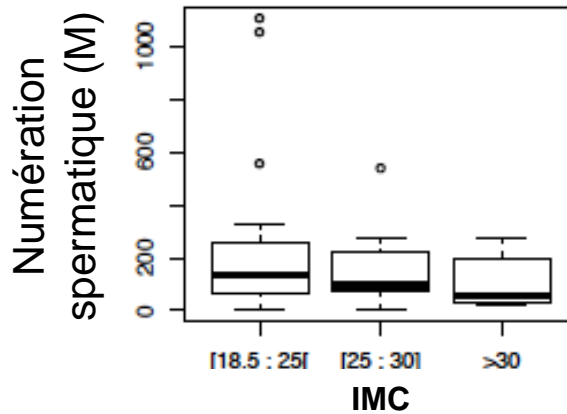
L'obésité (et sous-poids) ↗ le risque de présenter un NTS ↓

L'obésité ↗ risque de présenter une fragmentation de l'ADN spermatique ↗

Dupont et al., *Aja* 2013

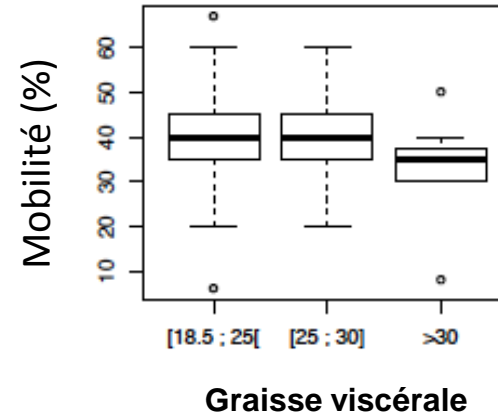
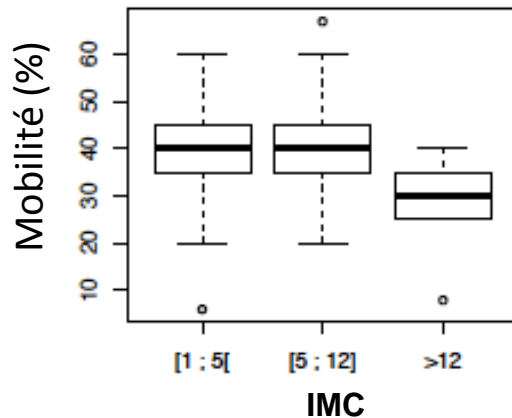
	BMI			Univariate		After adjustment for age and tobacco use	
	Normal (<25.0 kg.m ⁻²) (n=151)	Overweight (25.0-29.9 kg.m ⁻²) (n=137)	Obese (≥30.0 kg.m ⁻²) (n=43)	Overweight vs normal	Obese vs normal	Overweight vs normal	Obese vs normal
A	p-value						
Total sperm count (TSC) (10 ⁶)	108.7 ± 162.0	104.0 ± 142.1	110.5 ± 180.8	NS	NS	NS	NS
Mobility (%)	42.5 ± 16.4	38.7 ± 15.6	35.3 ± 15.3	NS	0.012	NS	0.005
Morphology (%)	21.4 ± 12.7	18.1 ± 12.0	22.2 ± 13.7	NS	NS	NS	NS
DNA fragmentation rate (%)	14.4 ± 9.5	15.4 ± 11.4	18.3 ± 13.2	NS	0.037	NS	0.031
B	OR [95%CI] (p-value)						
DNA fragmentation rate <14.0%, n (%)	110 (72.8%)	93 (67.9%)	22 (51.2%)				
DNA fragmentation rate 14.0-29.9%, n (%)	30 (19.9%)	30 (21.9%)	16 (37.2%)	1.29 [0.78-2.13] (NS)	2.35 [1.20-4.57] (0.012)	1.39 [0.80-2.41] (NS)	2.45 [1.18-5.07] (0.016)
DNA fragmentation rate ≥ 30 %, n (%)	11 (7.3%)	14 (10.2%)	5 (11.6%)				

IMC ♂ / ADIPOSITE / SPERME



IMC : négativement corrélé au nombre total de spermatozoïdes (NTS) ($P=0.01$)

Obésité abdominale : tend à diminuer NTS (Impédancemétrie : $P=0.08$; TT : $P=0.09$).



IMC et obésité abdominale : négativement corrélés à la mobilité spermatique (IMC : $P=0.02$; Impédancemétrie : $P=0.04$; TT : $P=0.02$).

NORMAL WEIGHT OBESE SYNDROME

Continuum

❑ Les cytokines pro inflammatoires :

Indicateurs pronostic du risque de MCV, SM

❑ Stress oxydant systémique:

Étendu au tractus génital masculin

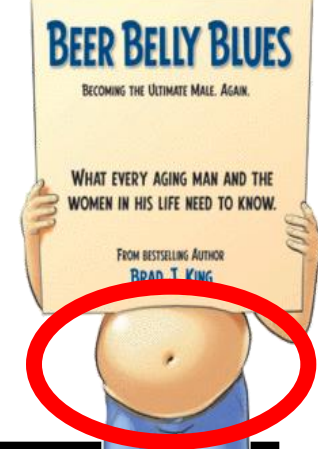


Table. Laboratory values in women, by weight and presence of NWO syndrome

Variable	Normal weight	NWO	Overweight
BMI, kg/m ²	19.2	22.6	27.9
Fat mass, %	23.3	34.9	42.9
<i>Lipids, mg/dL</i>			
LDL-C	107.2	103.8	116.0
HDL-C	69.1	68.2	70.2
Triglycerides	66.3	86.1	111.5
Total cholesterol	178.4	187.9	218.1
<i>Cytokines, pg/mL</i>			
TNF-α	20.1	42.8	56.4
IL-6	5.9	11.4	13.7
IL-1α	14.8	26.9	29.8
IL-1β	5.0	15.0	19.0

Note: All values are means.

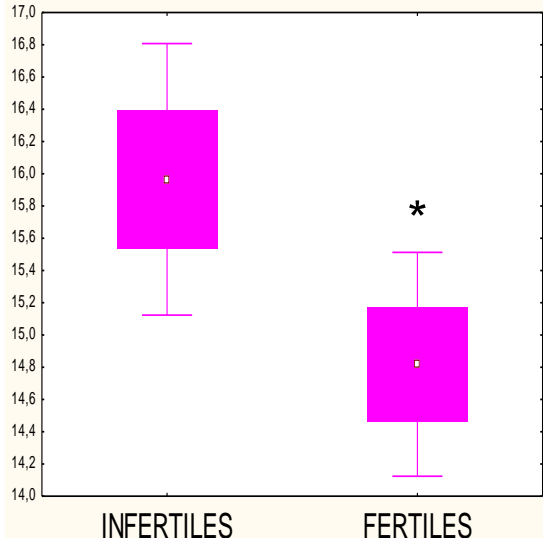
LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol.

Source: De Lorenzo A, et al. Normal-weight obese syndrome: early inflammation. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:40-45.

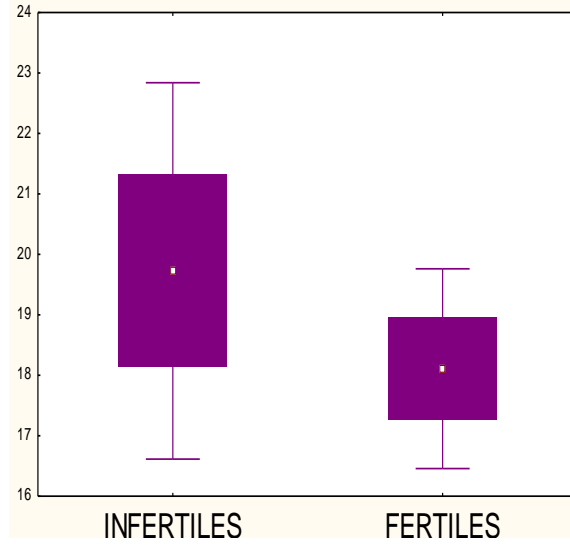
Pas seulement le poids (IMC), mais aussi la masse grasse et le statut métabolique

Différences significatives pour 4 des 6 cytokines pro inflammatoires (sang) : indicateurs d'infertilité ?

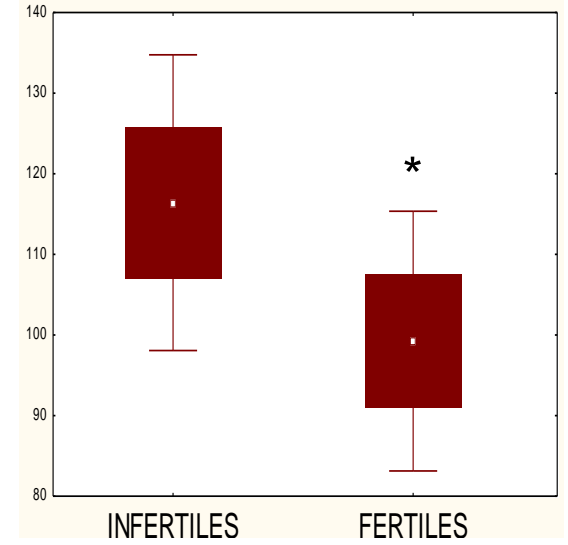
IL6



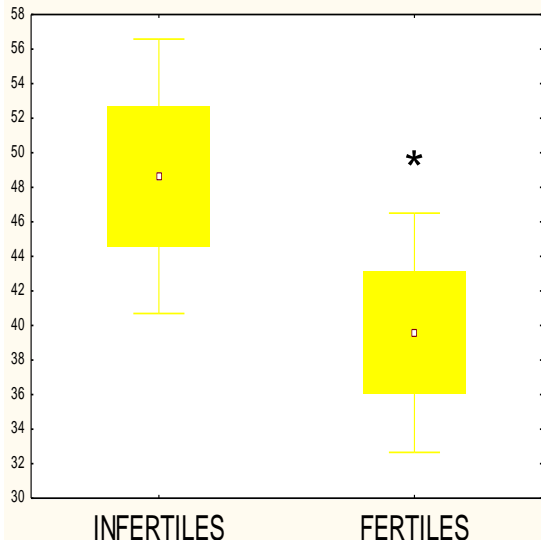
IL8



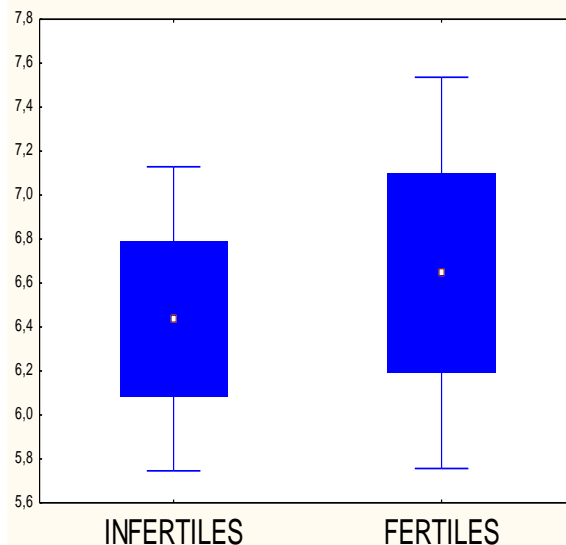
éotaxine



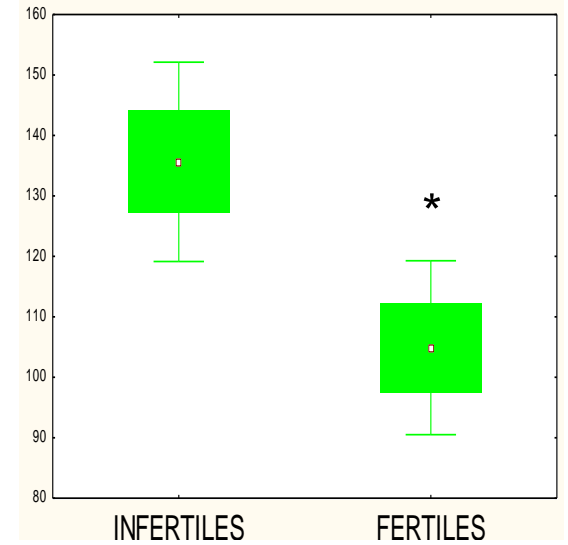
MCP1



MIP1a



MIP1b





ALIMENTATION/ INFERTILITE



- Alimentation et paramètres spermatiques

- ❖ nombre
- ❖ ADN
- ❖ ploïdie (en cours, ALIFERT)

A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics

Young et al., 2008; Mendiola et al., 2009 ; Vujkovic et al., 2009; Schmidt et al., 2012



- Alimentation et ICSI

Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes



Vujkovic et al., 2010 ; Braga et al., 2012; Gaskins et al., 2012

Pas seulement le poids (IMC), la masse grasse, le statut métabolique mais aussi l'alimentation

Sur/sous poids/ Adiposité/Alimentation

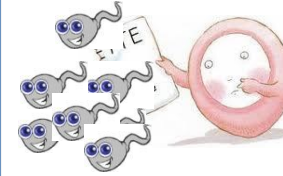
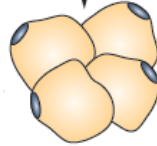
Systémique

- ❖ Activation immunitaire Chronique
- ❖ Insulinorésistance



Tissu adipeux

- ❖ Cytokines pro-inflammatoires



- ❖ Stress oxydant ↑
- ❖ Capacité antioxydante ↓

Local

CONTACT DES GAMETES

CONTACT DU FOETUS



STRESS OXYDANT

MICROVASCULARISATION



Quantité et qualité des gamètes

Chromatine ADN

Mitochondries PNM

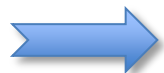
Membrane

Pouvoir fécondant

Développement embryonnaire

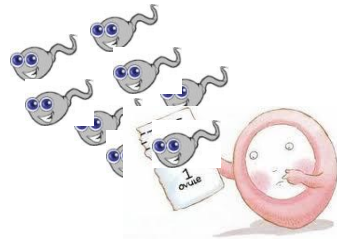
Implantation

Grossesse et développement fœtal





DOHAD



Marques épigénétiques

Environnement maternel

Anomalie placentaire

Phénotype : "ECONOME"

Programmation fœtale

Restriction de la croissance foetale



Réponse adaptative prédictive

Marques épigénétiques

Structure et/ou fonction altérée (cellules β, muscle, adipocytes, rein, foie,)



Adulte

- Obésité
- HTA
- Diabète Type 2
- MCV
- Reproduction



→ **SYNDROME METABOLIQUE**



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

Theriogenology xx (2012) xxx

Review

Maternal environment and the reproductive function of the offspring

C. Dupont^{a,h,c,d}, A.G. Cordier^{a,h,e}, C. Junien^{a,b,f}, B. Mandon-Pépin^{a,b}, R. Levy^{c,d}, P. Chavatte-Palmer^{a,b,g,s}

Theriogenology

www.theriojournal.com



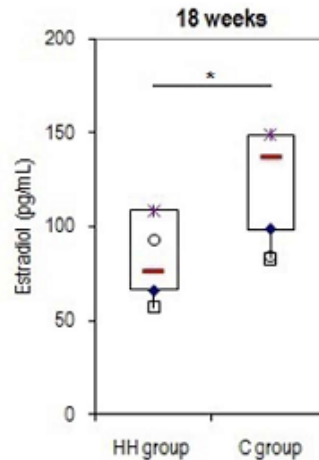
Dietary Lipid and Cholesterol Induce Ovarian Dysfunction and Abnormal LH Response to Stimulation in Rabbits

Anne-Gaël Cordier^{1,2*}, Pauline Léveillé^{1,3,4*}, Charlotte Dupont^{1,3,4}, Anne Tarrade^{1,5}, Olivier Picone¹, Thibaut Larcher⁶, Michèle Dahirel^{1,5}, Elodie Poumerol¹, Béatrice Mandon-Pepin¹, Rachel Lévy^{3,4}, Pascale Chavatte-Palmer^{1,5*}

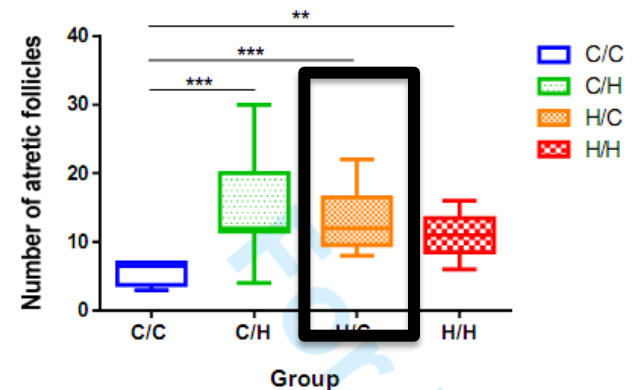


Table 2. Mean number follicles according to size (low magnification).

Type of follicle	HH diet	Control diet	P
Type II	15.50 ± 2.27	12.13 ± 2.01	0.14
Antral	7.38 ± 1.00	17.88 ± 2.28	<0.001
Atretic	44.38 ± 8.27	31.13 ± 4.89	0.09
Hemorrhagic	3.13 ± 0.61	2.13 ± 0.69	0.14
Corpus luteum	0.00 ± 0.00	0.25 ± 0.16	0.07



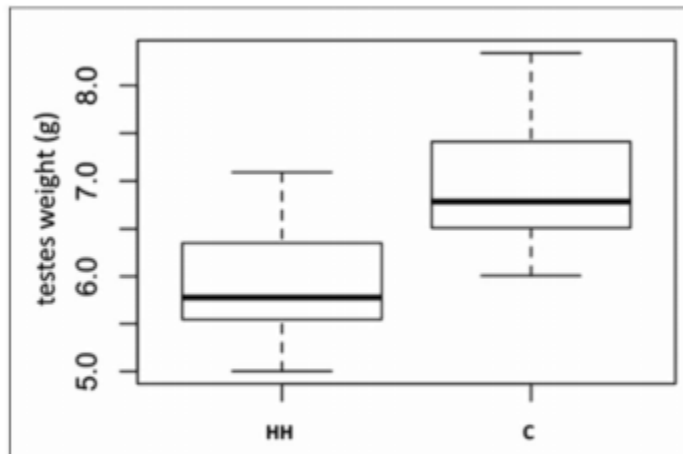
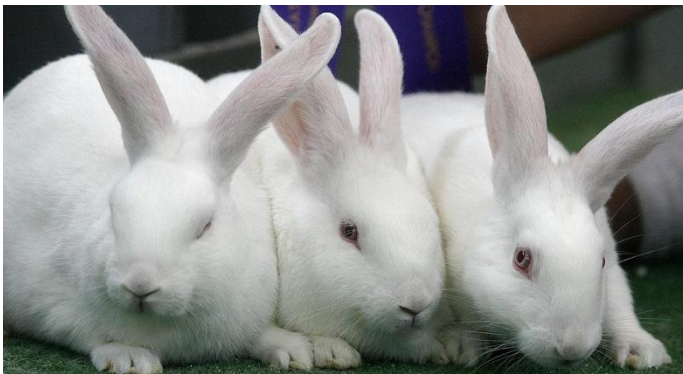
Le régime HH débuté avant la puberté :
puberté précoce à 13 sem., estradiol ↓
à 18 sem. ↓ de follicules antraux et
↗atrésie folliculaire (IOP)



Maternal High Fat Diet leads to ovarian dysfunction in adult rabbit offspring

Le régime HH débuté avant la puberté
chez la mère : RCIU et ↗atrésie
folliculaire (IOP) chez fille (C)

Impact of maternal hyperlipidic hypercholesterolemic diet on male reproductive organs and testosterone concentration in rabbits.

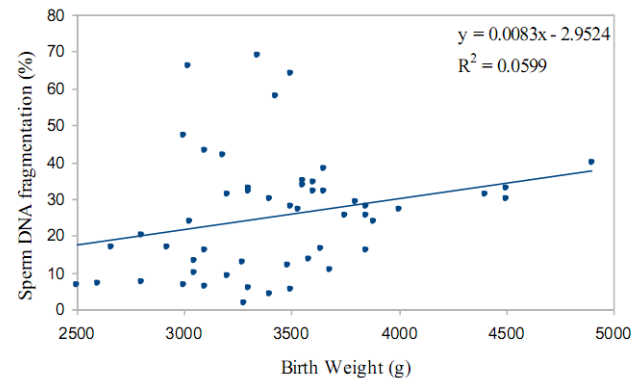
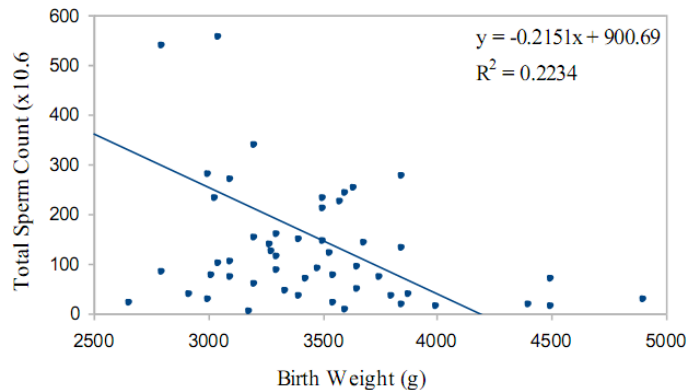


Effect of maternal HH diet on offspring testicular weight (g) at 37 weeks of age
160x106mm (72 x 72 DPI)

Maternal diet	C	HH	<i>p</i>
Body composition			
Body weight 37W (g)	4080 (3939-4144)	4175 (3747-4468)	0.9
Body weight 18 W (g)	3288 (3163-3400)	3272 (2917-3537)	1
Total body lipid reserves (%)	5.19 (5.14-5.47)	5.48 (5.20-6.00)	0.35
Perirenal adipose tissue weight (g)	141.7 (130.1-162.5)	133.3 (86.61-77.4)	0.87
Perirenal adipose tissue/body weight (%)	3.37 (3.20-3.90)	3.19 (2.30-3.83)	0.46
Arterial blood pressure and heart rate			
Systolic blood pressure (mmHg)	70.7 (67.6-75.5)	85.6 (77.4-87.7)	0.067
Mean blood pressure (mmHg)	59.3 (56.4-62.7)	69.8 (63.3-73.5)	0.038
Diastolic blood pressure (mmHg)	53.5 (50.8-56.3)	61.9 (57.0-66.4)	0.067
Heart rate (beats per minute)	191 (182-201)	194 (176-200)	0.76
Organ weights			
Sum of testes weight (g)	6.78 (6.51-7.41)	5.78 (5.54-6.35)	0.035
Testes/body weight (%)	0.170 (0.163-0.188)	0.163 (0.122-0.171)	0.05
Sum of epididymes weight (g)	1.84 (1.76-2.04)	1.30 (1.24-1.68)	0.015
Epididymes/body weight (%)	0.046 (0.043-0.050)	0.034 (0.029-0.040)	0.009
Sum of kidneys weight (g)	14.2 (13.8-15.1)	16.8 (15.6-17.9)	0.02
Kidneys/body weight (%)	0.36 (0.34-0.37)	0.41 (0.39-0.43)	0.004
Liver weight (g)	77.6 (71.1-81.9)	108.7 (68.6-118.3)	0.28
Liver /body weight (%)	1.95 (1.78-2.00)	2.36 (1.95-2.60)	0.09
Heart weight (g)	7.80 (7.54-8.30)	8.25 (8.09-9.69)	0.14
Heart/body weight (%)	0.20 (0.18-0.20)	0.21 (0.20-0.22)	0.07
Semen parameters			
Sperm concentration (10 ⁶ /ml)	474 (379-726)	573 (548-878)	0.56
Sperm DNA fragmentation (%)	4.45 (3.65-4.88)	2.50 (2.20-3.95)	0.50
Sperm membrane composition (Chol/PE)	1.91 (1.69-2.08)	2.31 (1.80-2.40)	0.52
Histological analysis			
Seminiferous epithelium height (µm)	54.7 (49.4-57.8)	56.1 (51.2-57.1)	1
Serum assays			
Glycaemia (g/l)	1.13 (1.07-1.14)	1.06 (0.97-1.15)	0.37
Free testosterone (pmol/L)	42.2 (30.9-42.9)	4.10 (2.55-9.25)	0.05

POIDS DE NAISSANCE ♂ / QUALITE DU SPERME ?

51 hommes, partenaires de couple infertile
(infertilité idiopathique)



Corrélation négative entre poids de naissance et numération spermatique (NTS) ($P=0,007$)

Corrélation entre poids de naissance et fragmentation de l'ADN spermatique ($P=0,038$)

ET LE PÈRE ?

LETTER

doi:10.1038/nature09491

Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring

Sheau-Fang Ng¹, Ruby C. Y. Lin², D. Ross Laybutt³, Romain Barres⁴, Julie A. Owens⁵ & Margaret J. Morris¹

Régime HFD père



♀ fille adulte obèse diabétique

Ng et al, 2010

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive biology*

Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice

T. Fullston^{1,2}, N.O. Palmer^{1,2}, J.A. Owens^{1,2}, M. Mitchell^{1,2}, H.W. Bakos^{1,3}, and M. Lane^{1,3,*}

Régime HFD père



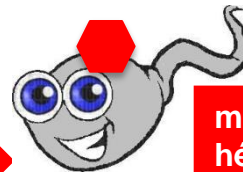
♂ / ♀ F1/F2 santé métabolique et santé reproductive

Fullston et al., 2012

Impact de l'obésité paternelle (F0) induite par l'alimentation sur la santé métabolique et reproductive de 2 générations de souris (F1, F2)



Transmission transgénérationnelle d'un phénotype métabolique



marques épigénétiques héritables portées par un spermatozoïde



Régime	Phénotypes	sexe	
F0 (HFD)	Obésité Adiposité Intolérance au glucose Insulino-résistance Augmentation de la leptine Augmentation du cholestérol Gamètes	Mâle	
		oui	oui
F1 (C)	Obésité Adiposité Intolérance au glucose Insulino-résistance Augmentation de la leptine Augmentation des triglycérides Altération du poids des gonades Gamètes	Mâle	
		oui	oui
F2 (C)	Obésité Adiposité Intolérance au glucose Insulino-résistance Augmentation de la leptine Altération du poids des gonades Gamètes Hormones	Mâle	
		non	non
		Femelle	
		oui	oui
		non	non
		oui, à partir de 26 S	oui, à partir de 8 S
		oui	oui, à partir de 16 S
		non	oui
		non	non
		↓Mobilité, ↑EOR, ↑frag ADN	↓compétence méiotique, altération PMM
		Mâle	Femelle
		non	non
		non	oui
		non	non
		non	oui
		non	non
		non	oui
		oui	non
		↓Mobilité, ↑EOR, ↓frag ADN	↑Stress ox, altération PMM
		oui	↓Mobilité, ↑EOR
			compétence méiotique N, ↓EOR
			↓testostérone

Dimorphisme sexuel

Transmission paternelle d'atteintes métaboliques et des gamètes sur F1 et F2 (alimentation C)

- L'obésité et l'intolérance au glucose touchent les deux sexes de la génération F1 mais seulement les mâles F2 issus de la lignée maternelle F1
- L'IR est retrouvée chez tous les animaux sauf les mâles F2 issus de la lignée paternelle F1
- Une altération des gamètes est présente chez tous les descendants F1 et F2

COMMENT ?

MALE OBESITY

Altered Spermatogenesis



Altered sperm function and molecular profile



Low fat diet mouse embryos



High fat diet mouse embryos

Retard cinétique embryonnaire

-15 minutes syngamie

-1H 2nd clivage

↓ potentiel membrane mitochondriale

↓ cellules ICM (RCIB)

↓ implantation

↓ poids foetus

↓ poids placenta

Retard formation des membres

Diminution longueur cranio caudale

Retard développement fœtal (RCIU) 0.25 jours

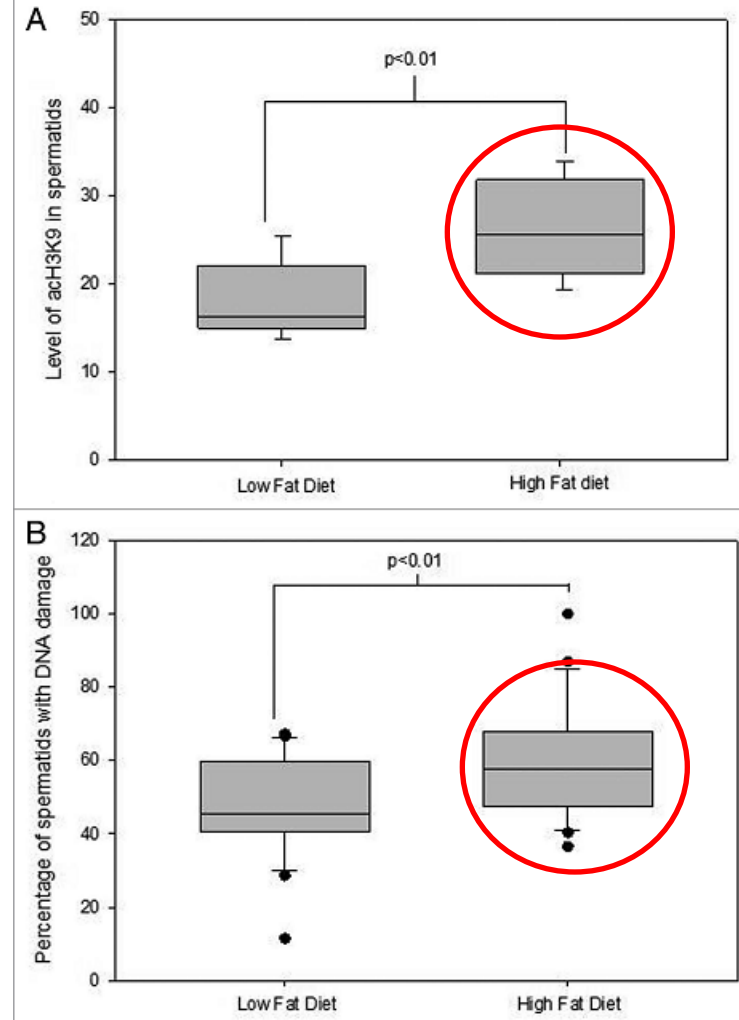


Low fat diet fetus

High fat diet fetus

Altered pregnancy and impaired fetal growth

Altered offspring growth and increase susceptibility to adult disease



Palmer et al., 2012 (in vivo); Binder 2013 (in vitro)

Modifications moléculaires de méthylation ADN , acétylation histones et microARN des cellules germinales males



Paternal obesity is associated with *IGF2* hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort

Adelheid Soubry^{1*}, Joellen M Schildkraut^{1,2}, Amy Murtha³, Frances Wang¹, Zhiqing Huang⁴, Autumn Bernal⁵, Joanne Kurtzberg⁶, Randy L Jirtle⁵, Susan K Murphy² and Cathrine Hoyo⁷

79 bébés entre 2005-2006
 leucocytes sang du cordon
 IGF2 DMR et H19 DMR



Association entre hypométhylation *DMR IGF2* sang du cordon et obésité paternelle (p 0.003)

Défaut empreinte génomique paternelle (incomplète ou instable) durant la spermatogénèse
 associé à l'obésité paternelle et transmis à la descendance

ACCEPTED ARTICLE PREVIEW

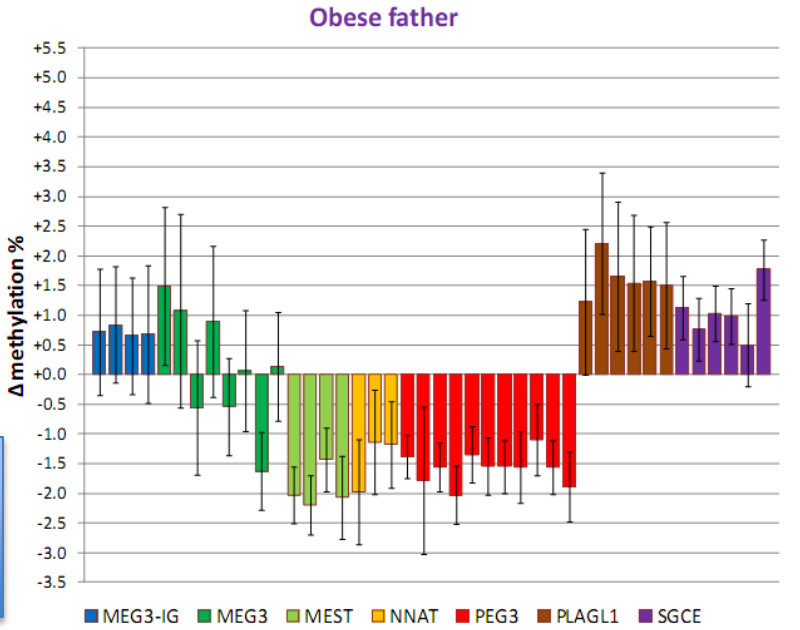
Accepted Article Preview: Published ahead of advance online publication



Newborns of obese parents have altered DNA methylation patterns at imprinted genes **OPEN**

A Soubry, S K Murphy, F Wang, Z Huang, A C Vidal, B F Fuemmeler, J Kurtzberg, A Murtha, R L Jirtle, J M Schildkraut, C Hoyo

Les nouveaux-nés de pères obèses sont hypométhylés *DMR IGF2, MEST, NNAT* et *PEG 3*

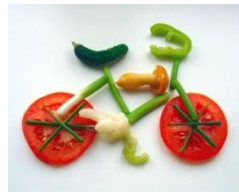


Mean methylation change by DMR of imprinted genes:

MEG3-IG	MEG3	MEST	NNAT	PEG3	PLAGL1	SGCE/PEG10
% SE p	% SE p	% SE p	% SE p	% SE p	% SE p	% SE p
+0.7 1.5 0.63	0.0 2.0 0.98	-1.9 1.0 0.07	-1.4 1.6 0.36	-1.5 0.6 0.02	+1.9 2.1 0.36	+1.1 0.9 0.25



PERTE DE POIDS ♂ / QUALITE DU SPERME ?



- **Modèle souris obèse HDF** : l'activité physique et le régime améliorent la santé métabolique, restaurent les fonctions spermatiques altérées....



Palmer et al., 2012

le développement embryonnaire et la croissance foétale !!!

OPEN ACCESS Freely available online



Improving Metabolic Health in Obese Male Mice via Diet and Exercise Restores Embryo Development and Fetal Growth

Nicole O. McPherson^{1*}, Hassan W. Bakos^{2,4}, Julie A. Owens¹, Brian P. Setchell³, Michelle Lane^{1,4}

- **Modèle lapin hypercholestérolémique** : Amélioration des paramètres et des fonctions spermatiques



Saez Lancellotti et al., 2013

- Amaigrissement par **régime et/ou exercice**

- Normalisation du bilan hormonal [Kaukua et al., 2003](#); [Niskanen et al., 2004](#); [Hakonsen et al., 2011](#)

- Paramètres spermatiques [Hakonsen et al., 2011](#)

43 hommes obèses (IMC = 33-61), 14 semaines, ↗ significative du NTS

- Fertilité ?



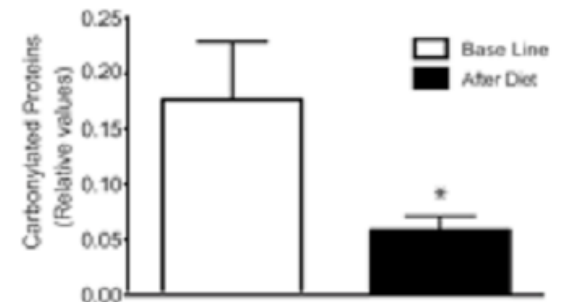
ADIPOSITE/ REVERSIBILITE

	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5		Patient 6		Wilcoxon test signification (alpha s)
	baseline	after diet	baseline	after diet	baseline	after diet	baseline	after diet	baseline	after diet	baseline	after diet	
Anthropometry													
age (years)	30		29		33		28		27		44		
height (m)	1,86		1,82		1,89		1,73		1,88		1,89		
weight (kg)	87,5	86,2	93,7	87,7	160,6	146,7	79,5	78,4	96,2	94,7	111,6	109	0,0139*
BMI (kg/m ²)	25,3	24,9	28,3	26,5	44,9	41,1	26,6	26,2	27,2	26,8	31,2	30,7	0,0139*
waist circumference (cm)	103	90	90	89	142	121	83	80	96	94	125	114	0,0139*
intra-abdominal fat	6	3	4	3	26	13	6	3	7	5	13	9	0,0139*
Sperm analysis													
total sperm count (M)	28,4	16,9	76,2	31,9	35,6	87	74	199,6	29	176,6	21,9	32	0,1244
progressive sperm motility (%)	40	40	30	30	8	10	40	25	25	45	8	35	0,1367
normal spermatozoa (%)	31	27	14	15	11	21	26	19	7	14	11	16	0,2068
sperm fragmentation (%)	31	9,5	66	26,3	25	1,7	43	24	47	18	35	25,4	0,0139*
Seminal plasma analysis													
superoxide dismutase protein 2 (pg/ml)	1191,5	2741,5	809	3621,5	1819	3311,5	4191,5	>4399	754	3499	2939	4484	0,0139*
Biological parameters													
fasting glucose (g/l)	0,9	0,83	0,82	1,01	0,94	0,92	0,88	0,87	0,95	0,97	0,97	0,83	0,3766
triglycerides (g/l)	0,82	0,7	0,89	0,59	1,87	1,39	1,02	0,7	1,21	1,1	3,07	2,19	0,0139*
total cholesterol (g/l)	2,01	1,72	2,2	1,64	1,75	1,62	2,01	1,69	1,86	1,64	3,17	2,63	0,0139*
HDL (g/l)	0,46	0,37	0,52	0,37	0,43	0,54	0,47	0,38	0,51	0,5	0,62	0,5	0,0865
LDL (g/l)	1,4	1,21	1,51	0,95	0,96	0,97	1,35	1,17	1,11	1,52	2,11	1,52	0,1244
HDL/LDL ratio	0,33	0,31	0,34	0,39	0,45	0,56	0,35	0,32	0,46	0,33	0,29	0,33	
FSH (UI/l)	4,6	3,2	4,6	4,5	3,6	3,2	2,1	2,3	4,5	4,1	2,6	2,3	0,0374*
LH (UI/l)	5,3	2,7	4,9	4,8	3,9	2,7	3	2,7	3,3	2,9	2,3	2,7	0,0865
oestradiol (pg/ml)	51,7	36	37,4	22	34,6	32,8	32,8	26	30,3	28	26,7	18,1	
testosterone (ng/ml)	2,31	5,2	1,81	5,52	1,83	2,78	5,07	5,82	2,07	3,8	1,53	2,06	
testo/oestra ratio	44,6	144,4	48,4	250,9	52,9	87,76	154,6	223,8	68,3	135,7	57,3	113,8	0,0139*
Assisted reproductive treatment	1 stim 1 IUI	1 IUI	1 stim	1 IUI	2 stim 1 IUI	1 IUI	1 stim 3 IUI	1 IUI	2 stim	None	3 IUI	1 IUI	
Outcome	No pregnancy	Live birth	No pregnancy	Live birth	No pregnancy	Live birth	No pregnancy	Live birth	No pregnancy	Live birth	No pregnancy	Live birth	



In subfertile men, abdominal fat loss is associated with improvement of sperm quality and pregnancy: a case-series

Faure , Dupont et al., Plos One 2013



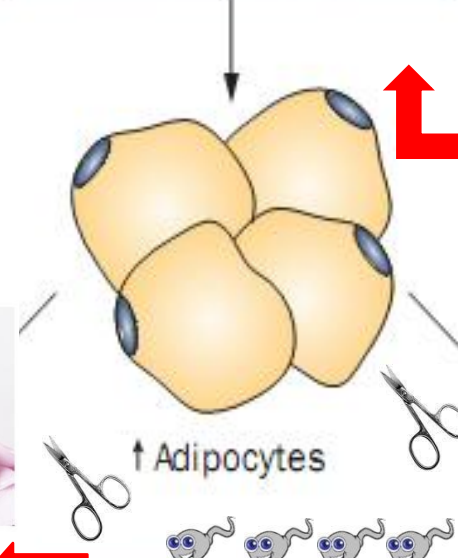


Empreinte maternelle

Génétique :
FTO, PTER, MC4R, MAF, NPC1

Epigénétique : Environnement
Alimentation ↔ perturbateurs endocriniens

Obesity



Polymorphismes Génétiques
MTHFR
Stress oxydant.....



Physical
↑ Erectile dysfunction
↑ Scrotal temperature
↑ Sleep apnea (disrupts nocturnal rise in testosterone)

Seminal
Oligozoospermia
Azoospermia
↑ DFI
↓ Semen volume

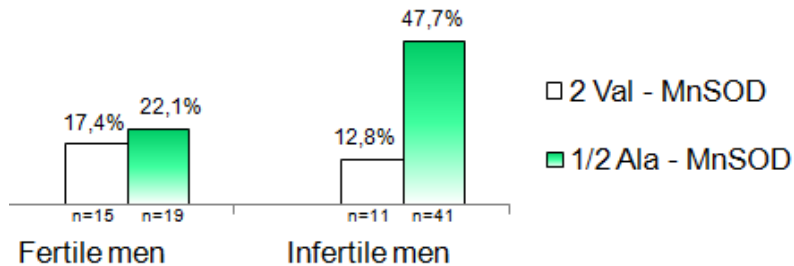
Hormonal
↑ Estrogen
↓ Testosterone
↑ Insulin
↑ Leptin

Empreinte paternelle





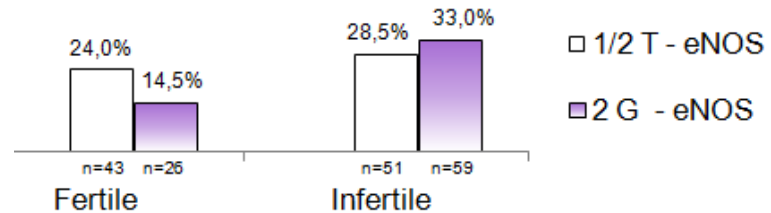
Polymorphism of MnSOD (Ala/Val)



OR = 2,94 [1,14-7,60]

1/2 Ala MnSOD ↗ risque d'infertilité ♂

Polymorphism of eNOS (G/T)



OR = 1,91 [1,04-3,54]

2 G eNOS ↗ risque d'infertilité ♀ ♂

Profil protecteur

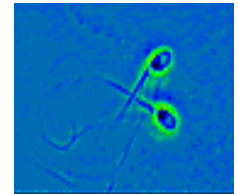
Profil à risque

Certains polymorphismes génétiques MnSOD et eNOS pourraient moduler le risque d'infertilité idiopathique

Pas seulement le poids (IMC), la masse grasse, le statut métabolique et l'alimentation...mais l'Environnement

“Environnement
périsconceptionnel”
Femme ET Homme

- I. Améliorerait la santé du couple et la qualité de leurs gamètes
- I. Réduirait DNC.... Grossesse spontanée
- II. Améliorerait la qualité de l'embryon et le taux de naissance
- III. Améliorerait les résultats en AMP
- IV. Améliorerait la santé de l'enfant
- V. Evaluation médico-économique



La génération née entre 1980-86 atteint 10% d'obésité vers 28 ans alors que la génération née 20 ans plus tôt atteint 10% d'obésité vers 41 ans..... Et la génération 2000-2006 ?

Gluckman *et al. Genome Medicine* 2010, 2:14
<http://genomemedicine.com/content/2/2/14>



COMMENTARY

Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation

Peter D Gluckman^{1,2}, Mark A Hanson³ and Murray D Mitchell^{4*}

Epigenetics 8:1, 23–27; January 2013; © 2013 Landes Bioscience

BRIEF REPORT

Early life socioeconomic factors and genomic DNA methylation in mid-life

Parisa Tehranifar,^{1,2,3,*} Hui-Chen Wu,^{1,4} Xiaozhou Fan,¹ Julie D. Flom,¹ Jennifer S. Ferris,¹ Yoon Hee Cho,⁴ Karina Gonzalez,⁴ Regina M. Santella^{2,4} and Mary Beth Terry^{1,2,5}

Intervention précoce

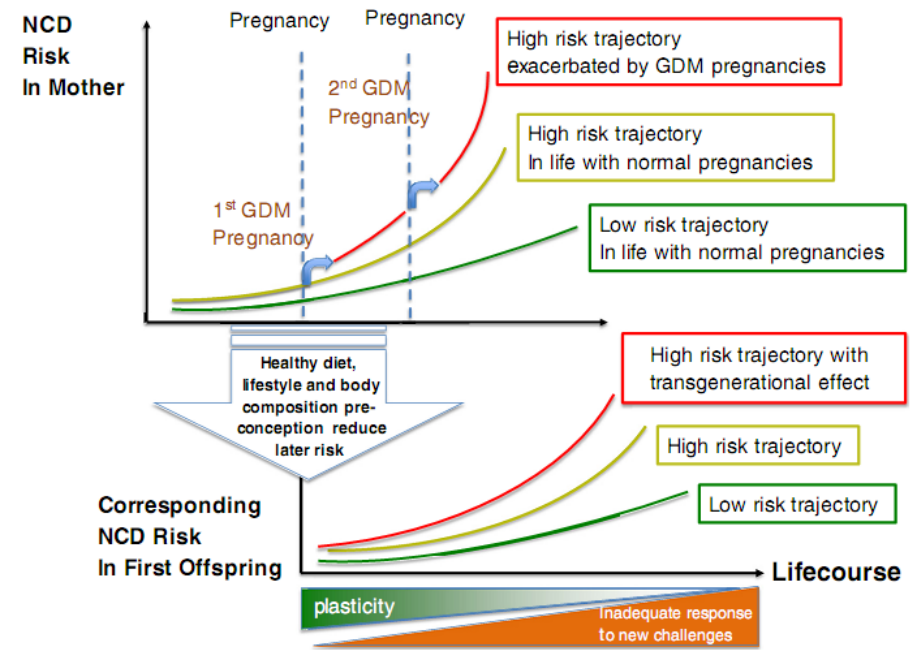


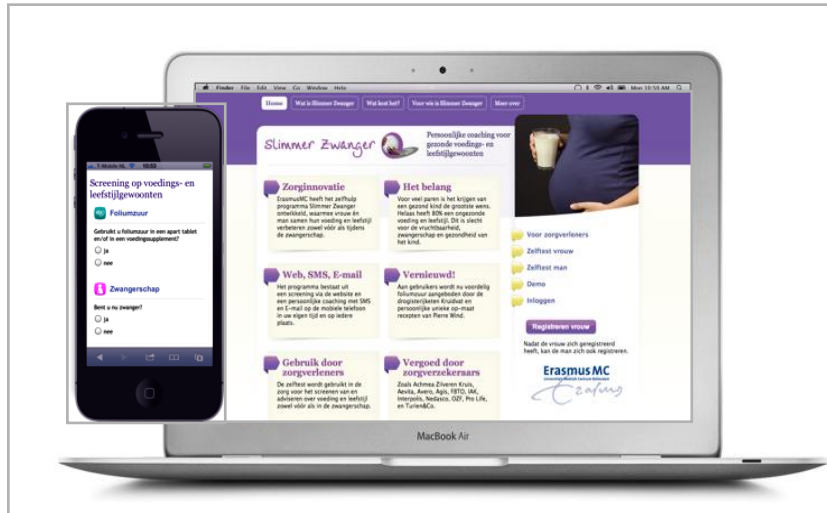
Figure 1 The risk of NCD in mother and offspring increases with each pregnancy.

➤ Dès la première grossesse

➤ Avant la conception :++++

❖ consultation préconceptionnelle **du couple**

Preconception outpatient clinic
 Personal nutrition and lifestyle counseling
 2007-2012: 3,500 couples planning pregnancy



<https://www.slimmerzwanger.nl/nl/demo-en.php>

30% reduction in risk factors

Hammiche et al Hum Reprod 2011

>65% enhanced pregnancy chance

Twigt et al., Hum Reprod 2012

Intervention précoce



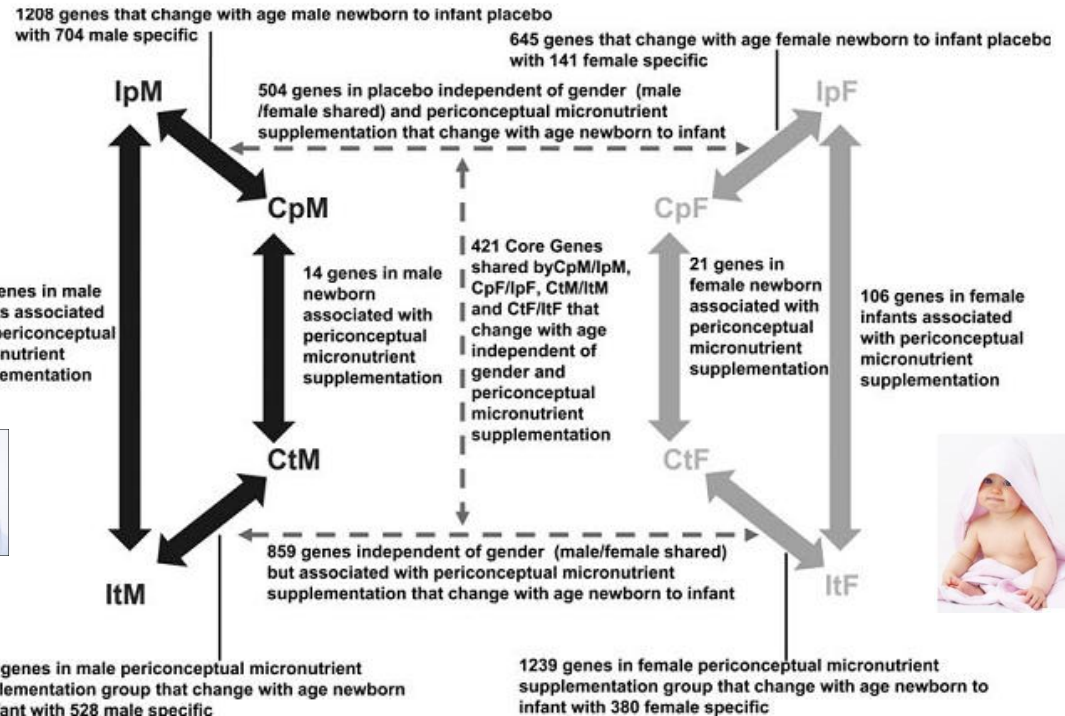
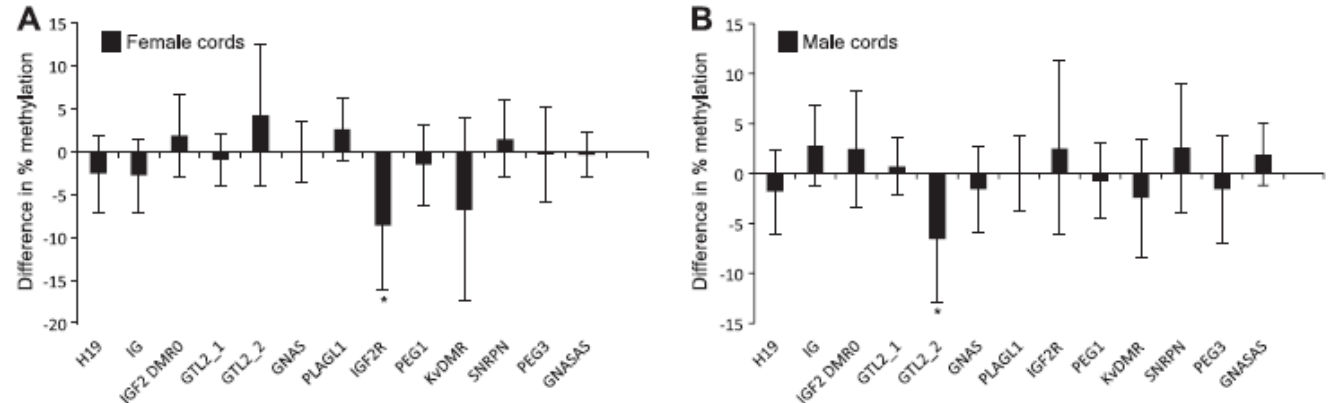
**Dimorphisme
sexuel**

Human Molecular Genetics, 2012, Vol. 21, No. 9 2086–2101
doi:10.1093/hmg/dd0026
Advance Access published on February 3, 2012

Periconceptional maternal micronutrient supplementation is associated with widespread gender related changes in the epigenome: a study of a unique resource in the Gambia

Batbayar Khulan^{1,2,†}, Wendy N. Cooper^{2,†}, Benjamin M. Skinner¹, Julien Bauer¹, Stephen Owens^{3,4}, Andrew M. Prentice^{3,4}, Gusztav Belteki^{5,6}, Miguel Constanca^{2,7,8}, David Dunger⁶ and Nabeel A. Affara^{1,*}

DNA methylation profiling at imprinted loci after periconceptional micronutrient supplementation in humans: results of a pilot randomized controlled trial



108 genes in male infants associated with periconceptional micronutrient supplementation

14 genes in male newborn associated with periconceptional micronutrient supplementation

421 Core Genes shared by CpM/IpM, CpF/IpF, CtM/ItM and CtF/ItF that change with age independent of gender and periconceptional micronutrient supplementation

21 genes in female newborn associated with periconceptional micronutrient supplementation

106 genes in female infants associated with periconceptional micronutrient supplementation



1387 genes in male periconceptional micronutrient supplementation group that change with age newborn to infant with 528 male specific

1239 genes in female periconceptional micronutrient supplementation group that change with age newborn to infant with 380 female specific

Couples infertiles DNC >12 mois

Médecine de la Reproduction

Diagnostic

Score PEPCI

Identifier : des scores validés !
 Obésité / Alimentation
 Activité physique
 Tabac / Alcool/Café/Cannabis
 Stress/anxiété/sommeil/dépression

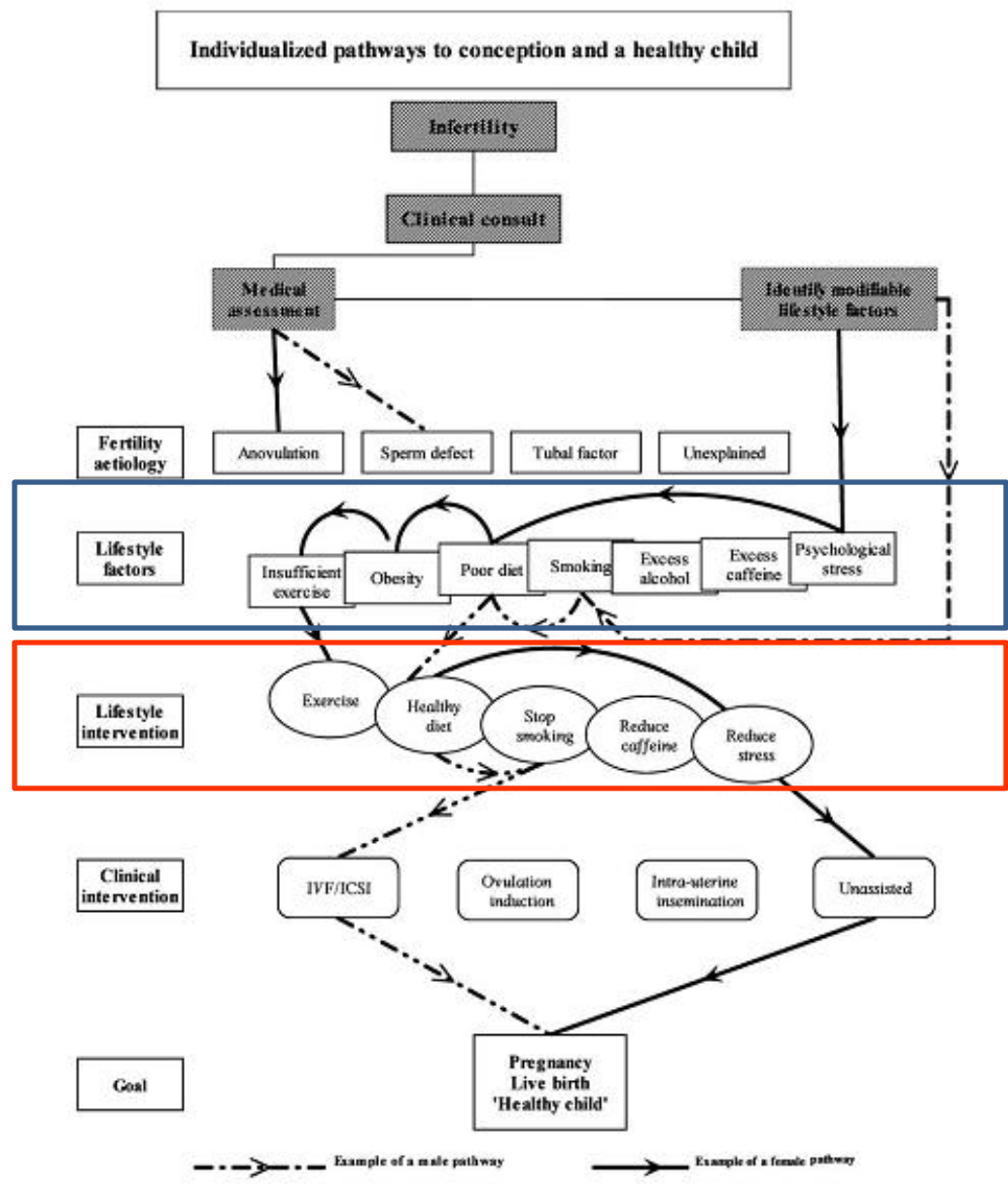
Intervenir : des professionnels !
 EDN
 STAPS
 Addictologie
 Psychiatrie

Prise en charge de l'infertilité :

- Pas de traitement
- Induction ovulation
- Insémination intra-utérine
- FIV/ICSI

Issue :

- Sac à l'échographie
- Suivi de la grossesse
- Accouchement
- Santé de l'enfant



IN UTERO

Conséquence des comportements de la périconception et l'allaitement
sur la petite enfance jusqu'à l'adolescence

TROUBLES COGNITIFS ET COMPORTEMENTAUX

**L'ALLAITEMENT
ET ORIGINE DÉVELOPPEMENTALE DE LA SANTÉ
ET DES MALADIES (DOHaD) ET ÉPIGÉNÉTIQUE**

modérateur Ch Van Egroo

**LES TROUBLES COGNITIFS ET COMPORTE-
MENTAUX
ET ORIGINE DÉVELOPPEMENTALE DE LA
SANTÉ ET DES MALADIES (DOHaD) ET ÉPIGÉ-
NÉTIQUE**

modérateur Th Harvey

09H30 : L'épigénétique et DOHaD, les nouveautés :
C. Junien

10H00 : Obésité et Allaitement :
et DOHaD : *Madia CHARLIER*
et petit poids de naissance : *Jean Michel HASCOET*

11h30 : pause

11h 45 : Allaitement et DHA
et Perturbateurs endocriniens

12h30: Allaitement et rôle psychosocial
Thierry HARVEY



**10 octobre 2014
Faculté Xavier Bichat
75018 Paris**

14h30 : Vos Expériences et Communications
(suite aux 2 précédents congrès)

15h : les troubles cognitifs et le rôle du père :
Rachel LEVY

les toxiques :
chez l'enfant : *Dr Patricia DWORSACK*

16h : pause

16h15 : Autisme
et développement In Utero : *Rachel LEVY*
L'avis du psychiatre
En PMI :

17h15 : Synthèse et table ronde

<http://www.in-utero.fr>

