

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XX
publié le 4.12.1996**



*VINGTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1996*

EXCÈS PONDÉRAL EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

A. BONGAIN*, V. ISNARD, K. DAUDI, J.-Y. GILLET

Nice

INTRODUCTION

L'excès pondéral, bien que presque exclusivement une affection de pays riches, est responsable d'une morbi-mortalité considérable. En constante augmentation, certains experts parlent même d'épidémie. Son incidence double tous les 10 ans dans certains pays, d'où la création de groupes de travail internationaux avec le soutien actif de l'OMS. Leur objectif : mettre rapidement en œuvre des recommandations et actions auprès des pouvoirs publics, des professionnels de santé et des populations pour enrayer ce fléau. Nombreuses sont les situations où le gynécologue-obstétricien doit adapter son approche diagnostique et thérapeutique en cas d'excès pondéral. Nous rappelons les particularités métaboliques du tissu adipeux avant d'envisager les différentes situations auxquelles devra faire face le gynécologue-obstétricien.

* Service de Gynécologie-Obstétrique-Reproduction et Médecine Fœtale
Centre Femme-Mère-Enfant
Hôpital de l'Archet 2 - 151, route de Saint-Antoine de Ginestière -
BP 079 - 06202 NICE CEDEX

I. DÉFINITION

La méthode la plus commune pour estimer objectivement le degré de surpoids reste l'indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quetelet qui correspond au rapport du poids (en kilogrammes) sur la taille (en mètres) au carré. Cet indice tend à devenir le standard international de corpulence. Le tableau I ci-dessous tient lieu de classification pour juger du degré de surcharge pondérale. Les valeurs normales sont comprises entre 20 et 24. L'obésité est importante si l'indice dépasse 27 [22].

Tableau I
Classification du degré de l'obésité selon l'indice de masse corporelle (IMC)

Degré d'obésité	IMC
sans grade	IMC < 20 = maigreur
Degré 0	20 ≤ IMC ≤ 24,9 = poids normal
Degré 1	25 ≤ IMC ≤ 29,9 = surpoids
Degré 2	30 ≤ IMC ≤ 39,9 = obésité
Degré 3	IMC ≥ 40 = obésité morbide

L'IMC est un moyen d'évaluation qui ne tient pas compte de la répartition de la masse grasse, dont on connaît l'importance. Il doit donc être complété par le rapport taille sur hanches (RTH) qui permettra d'estimer la distribution androïde ou gynoïde des graisses. L'obésité androïde, également appelée obésité centrale, est affirmée pour un RTH supérieur à 0,85 chez la femme et supérieur à 1 chez l'homme. Le surpoids puis l'obésité apparaissent quand il existe un déséquilibre de la balance entre apports et dépenses énergétiques, l'excès d'énergie étant stocké sous forme de graisses.

De nombreux facteurs peuvent entraîner ce déséquilibre :

- des apports alimentaires trop importants ;
- la sédentarité ;
- certains facteurs génétiques ;
- certaines anomalies métaboliques.

Une prévalence en augmentation

Dans les pays occidentaux, on estime à environ 35 % la proportion de sujets pouvant être considérés en surpoids ou obèses. En outre, cette prévalence ne cesse de croître, puisque, dans la tranche d'âge 40-60 ans, si l'on

comptait 26 % d'Américains en surpoids et 9 % d'obèses en 1980, ceux-ci représentent, en 1994, respectivement 40 % et 12 %.

L'augmentation moyenne de poids entre 20 et 65 ans correspond à douze kilos chez un homme de 1,70 m et à 9 kg chez une femme de 1,60 m. Chez les obèses avec un IMC supérieur à 35, un gène « ob » situé sur le chromosome 7 dont le produit est la leptine a été découvert. La leptine est une hormone capable de réguler la masse grasse en modulant l'appétit et les dépenses énergétiques.

Chez la souris, l'absence ou l'inefficacité de la leptine conduit à une obésité massive précoce et le traitement des souris ob par de la leptine recombinante fait maigrir ces animaux, les protège du diabète et augmente leur fécondité.

Chez l'homme, cela semble plus complexe. Les obèses ont en général des concentrations élevées de leptine, ce qui évoque plus une résistance à la leptine circulante qu'un simple déficit hormonal. Il semble qu'une dysrégulation du gène participe au surpoids ; des variantes du gène ob pourraient en modifier l'expression, donc la sécrétion de leptine, et participer à la constitution de l'obésité humaine dans ses formes les plus extrêmes.

II. PARTICULARITÉS DE L'EXCÈS PONDÉRAL

1. Répartition du tissu adipeux

Chez l'homme, le tissu adipeux se répartit dans les régions sus-ombilicales du tronc et des bras : répartition androïde, alors que chez la femme, la répartition est gynoïde : régions sous-ombilicales des hanches et des cuisses. De nombreux facteurs génétiques et environnementaux, d'expression variable selon les individus, déterminent la répartition des graisses [13].

L'âge entraîne un glissement de la graisse glutéo-fémorale vers l'abdomen avec une augmentation du rapport taille/hanches. Ces modifications proviennent en partie de la carence en estrogènes et de l'hyperandrogénie relative de la ménopause [127].

2. Les activités métaboliques du tissu adipeux [125]

En fonction du statut hormonal, une hétérogénéité du tissu adipeux existe sur le plan anatomique et fonctionnel.

2.1. Femme en période d'activité ovarienne

La résultante des différences d'activité de la lipogénèse et de la lipolyse, sous l'influence des estrogènes, entraîne une différence morphologique au niveau des adipocytes fémoraux qui sont plus gros que ceux abdominaux.

L'enzyme de la lipogénèse, la lipoprotéine lipase (LPL) a une concentration plus élevée dans la région fémorale qu'abdominale. La lipolyse est plus faible au niveau des régions glutéo-fémorales avec une régulation essentiellement catécholaminergique [11, 91]. En général, la capacité de lipogénèse est plus grande au niveau fémoral d'où le stockage préférentiel du tissu adipeux à la partie inférieure du corps.

2.2. Femme ménopausée

La différence morphologique entre les adipocytes fémoraux et abdominaux disparaît. Il n'y a pas d'accumulation des lipides selon une spécificité régionale. Du fait de cette répartition uniforme, un régime serait plus efficace en post-ménopause [3].

Sous traitement hormonal substitutif (THS), les spécificités de la femme en période d'activité ovarienne se retrouvent [52, 55, 74]. Ainsi, les estrogènes paraissent avoir un rôle lipolytique au niveau des graisses abdominales et lipogénique au niveau fémoral. Chez la femme ménopausée, la répartition androïde des graisses est corrélée à un risque cardio-vasculaire accru [108].

2.3. Métabolisme du cholestérol et des stéroïdes

Le tissu adipeux contient une quantité notable de cholestérol, proportionnelle au volume des adipocytes. Chez le grand obèse, elle peut représenter plus de 50 % du cholestérol total. La synthèse locale est minime, la plus grande partie provient des lipoprotéines captées. Les stéroïdes sont synthétisés ailleurs et s'accumulent dans le tissu adipeux. La présence d'androgènes et d'estrogènes est connue depuis les années 50 avec comme stéroïde prédominant, la déhydroépiandrostérone [37, 120]. Le tissu adipeux contient 3 à 7 fois plus d'androstènedione, de testostérone, d'estradiol, d'estrone, de progestérone, et de 17-hydroxyprogestérone que le plasma. On a montré une fonction importante du tissu adipeux qui est l'aromatation de la testostérone en estradiol, de l'androstènedione en estrone par l'aromatase. Chez la femme ménopausée, ce phénomène contribue à maintenir le capital osseux. En revanche, la production excessive d'estrogènes en cas d'obésité androïde importante peut augmenter la fréquence de certains cancers gynécologiques [71]. Nous y reviendrons.

Un équilibre existe au niveau du tissu adipeux entre la 17β -oxydation qui donne l'androstènedione peu androgène (à partir de la testostérone

active), l'estrone peu estrogène (à partir de l'estradiol actif) et la 17β -réduction qui fait le contraire. La 17β -réduction prédomine dans le tissu adipeux, d'où synthèse de stéroïdes sexuels actifs [122].

L'hyperestrogénie relative des obèses provient d'un catabolisme inchangé par la 16-hydroxylation dans le tissu adipeux et d'une diminution de la 2-hydroxylation, génératrice de catécholestrogènes [121]. Cette hyperestrogénie relative de la femme obèse peut être plus importante si elle est androïde. L'hypoandrogénie discrète est fréquente chez la femme obèse gynoïde. Pour l'obésité androïde, 3 situations sont possibles [121] :

- hyperandrogénie importante liée à une dystrophie ovarienne polykystique ;
- hyperandrogénie mineure, notamment un taux élevé de testostérone libre, trop insuffisant pour réaliser la répartition androïde ;
- normo-androgénie, voire même taux diminué, ce qui n'empêche pas la distribution androïde du tissu adipeux réalisée plusieurs années plus tôt.

III. INFLUENCE DU POIDS SUR LA CONTRACEPTION

Il a été souvent question de l'effet de la contraception orale sur le poids corporel, mais le poids peut à l'inverse influencer le choix du contraceptif. Ainsi, l'obésité est toujours considérée comme une contre-indication de la contraception estroprogestative [76]. Cette attitude est sans doute liée au fait que l'obésité est un facteur de risque cardiovasculaire, relativement faible en lui-même, mais susceptible d'élever le risque par le biais d'autres facteurs comme l'hypertension, le diabète ou l'hyperlipidémie. Une obésité importante augmente également le risque d'accident thrombo-embolique.

En fait, il n'y a pas d'argument solide pour exclure de la contraception hormonale les femmes obèses ne présentant ni anomalie métabolique, ni troubles veineux, artériels ou cardiaques. Un bilan biologique complet après 12 heures de jeûne est évidemment nécessaire. Les modifications sous estroprogestatifs sont en général peu importantes. Si la cholestérolémie dépasse 2,50 g/l et la triglycéridémie 1,50 g/l, ceci contre-indique la poursuite des estroprogestatifs et doit faire considérer que la patiente présente une hyperlipoprotéïnémie sous-jacente, démasquée par le traitement hormonal.

De la même manière, les estroprogestatifs peuvent révéler un diabète sous-jacent, une tendance à l'hypertension artérielle et une surveillance continue de ces patientes s'impose par la suite.

Talwar et Berger [116] se sont attachés à évaluer l'influence du poids corporel dans la survenue des effets indésirables de la contraception orale. Selon leurs résultats, l'incidence de certains effets indésirables sous pilule varie de façon inverse avec le poids corporel : les femmes avec un surpoids en signalent moins, tandis que les plus maigres en rapportent davantage, notamment pour ce qui concerne les effets digestifs (nausées, vomissements), les tensions mammaires et la prise de poids. Là encore, il serait intéressant de reprendre cette investigation avec les pilules faiblement (30 µg) ou très faiblement (20 µg) dosées en éthinyloestradiol.

IV. RÉPERCUSSION SUR LA FERTILITÉ

1. Les manifestations cliniques

La diminution de la fertilité chez la femme obèse est volontiers liée en premier lieu à un trouble du cycle de type oligo ou aménorrhée et à son corollaire l'anovulation chronique.

Dans la littérature, de nombreuses études mettent en évidence l'incidence élevée de l'obésité dans les troubles du cycle.

En 1952, Rogers et Mitchell montrent que l'incidence de l'obésité parmi les femmes présentant une aménorrhée secondaire est 4 à 5 fois plus importante que chez celles présentant des cycles réguliers [98].

Une relation directe entre les troubles du cycle et le degré d'obésité est retrouvée chez 26 000 obèses en cure d'amaigrissement [53].

Green et son équipe étudiant la relation entre poids et infertilité dys-ovulatoire ont établi qu'il existe un risque relatif de 2,1 (intervalle de confiance à 95 % entre 1,0 et 4,3) lorsque les patientes présentent un surpoids égal ou supérieur à 120 % de leur poids idéal [50].

Pour un IMC égal ou supérieur à 24, le risque relatif d'infertilité dys-ovulatoire chez une population de 67 649 infirmières âgées de 18 ans a été évalué à 1,7 (intervalle de confiance à 95 % entre 1,5 et 1,9) [95].

D'autres études parviennent aux mêmes conclusions [45, 66, 53] mais ces résultats ne font pas l'unanimité : deux publications n'établissent pas de lien entre IMC et délai d'obtention d'une grossesse [58, 126].

S'il n'y a pas de relation uniciste entre obésité et infertilité, que penser du rôle de l'obésité dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)?

Dans une revue de 1079 cas de patientes présentant un SOPK, seulement 41 % d'entre elles sont obèses [48]; Stein et Leventhal eux-mêmes dans leur description initiale ne la mentionnaient que dans 3 des 7 cas décrits [109].

Et comme toutes les obèses ne présentent pas des ovaires polykystiques, il est clair que d'autres facteurs doivent également contribuer à l'état d'anovulation chronique.

Il est notable par ailleurs que les femmes obèses présentant un SOPK ont besoin de doses plus importantes de gonadotrophines pour l'induction de l'ovulation que les femmes de poids normal présentant le même syndrome [41]. Elles ont également un taux d'ovulations plus faible et des avortements spontanés plus fréquents [41].

Les travaux qui tentent de mettre en évidence les mécanismes par lesquels l'obésité pourrait altérer la fonction de reproduction ne permettent pas d'apporter une réponse claire car les perturbations sont complexes [77].

2. Les hypothèses physiopathologiques

Lorsque l'on compare les profils hormonaux des obèses aménorrhéiques et des femmes ayant conservé des cycles normaux, on peut mettre en évidence de manière inconstante :

- une hyperandrogénie ;
- une diminution de la *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) ;
- une aromatisation périphérique des androgènes en estrogènes ;
- une sécrétion inappropriée des gonadotrophines ;
- enfin et surtout des anomalies de l'insulino-sécrétion.

2.1. L'hyperandrogénie

Une augmentation de la production des androgènes d'origine ovarienne et surrénalienne a été mise en évidence dans l'obésité. Toutefois, le catabolisme de ces androgènes est également augmenté et il n'en résulte souvent qu'une faible augmentation des taux plasmatiques [84, 102].

Bringer remarque que les concentrations de testostérone totale et libre, ainsi que d'androstènedione sont nettement augmentées chez les femmes obèses aménorrhéiques comparées aux femmes minces ayant des cycles réguliers [16].

2.2. La diminution de la SHBG

Chez l'adulte normal, jusqu'à 95 % de la testostérone est liée à la SHBG (moyenne autour de 66 %) [12] et sa diminution peut créer une hyperandrogénie par augmentation relative de la testostérone plasmatique. Nous avons déjà vu que la concentration en SHBG est corrélée de manière négative à l'IMC et ce de manière encore plus franche lorsque l'obésité est de type androïde [12].

Les hormones stéroïdiennes sont bien connues pour influencer la synthèse et la sécrétion de la SHBG mais, depuis quelques années, le rôle

important des facteurs nutritionnels a été mis en avant. Un régime sévère ou une sous-nutrition chronique (anorexie) ont pour effet une augmentation de la concentration sérique de la SHBG et à l'inverse l'obésité est caractérisée par une diminution de la SHBG.

La concentration en SHBG est également plus faible chez les patientes présentant un SOPK et a fortiori lorsque celles-ci sont obèses [96].

Dans les deux cas (obésité et SOPK), on note une hyperinsulinémie qui pourrait expliquer en partie la diminution du taux de SHBG. In vitro, les expériences ont permis de mettre en évidence les effets inhibiteurs de l'insuline sur la synthèse hépatique de la SHBG [87, 106].

La restriction calorique chez les patientes obèses permettant d'obtenir une diminution de la sécrétion d'insuline, une augmentation de la SHBG et une chute de la concentration plasmatique en testostérone libre représente donc un réel intérêt dans l'approche thérapeutique de l'anovulation chronique [25, 12].

2.3. Aromatisation périphérique des androgènes en estrogènes

L'aromatisation des androgènes en estrogènes a lieu dans plusieurs sites extraglandulaires, notamment dans le tissu adipeux et cet effet s'accroît avec le degré d'obésité [45].

Cependant les résultats concernant l'activité aromatase après amaigrissement sont contradictoires. Cette activité diminuerait pour certains, elle resterait inchangée pour d'autres [84], mettant en exergue le fait qu'elle serait liée davantage au nombre d'adipocytes, et non pas à leur contenu graisseux [26].

2.4. Sécrétion inappropriée des gonadotrophines

L'exposition acyclique et continue aux estrogènes issus du tissu adipeux aurait pour conséquence une augmentation de l'amplitude des pics de GnRH avec une augmentation de la sécrétion de LH et une diminution de la sécrétion de FSH; l'hypersécrétion de LH entraînant à son tour une hyperproduction d'androgènes [94].

2.5. Anomalies de l'insulinosécrétion

Les liens entre hyperinsulinisme, hyperandrogénie et obésité font l'objet de nombreux travaux mais les relations de cause à effet ne sont pas encore élucidées.

L'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance sont retrouvés dans l'obésité et les SOPK.

L'hyperandrogénie crée-t-elle une insulinorésistance ou l'hyperinsulinisme induit-il une hyperandrogénie ?

In vitro, il semble que l'insuline puisse potentialiser la synthèse des androgènes ovariens induite par la LH.

L'*insuline-like growth factor* (IGF1), facteur important de la différenciation des cellules de la granulosa, serait également impliqué dans ce mécanisme [46].

Les expériences *in vivo* n'apportent que des réponses partielles et parfois contradictoires.

En conclusion, l'obésité ne semble pas être en soi à l'origine d'une diminution de la fertilité. Il apparaît toutefois que les troubles hormonaux qu'elle induit puissent contribuer dans certains cas à décompenser un équilibre biologique favorisant ainsi l'apparition d'une dysovulation.

V. RÉPERCUSSION SUR LA GROSSESSE

Les complications obstétricales liées à la surcharge pondérale maternelle ont fait l'objet de nombreuses études qui proviennent essentiellement des États-Unis où l'obésité majeure représente un problème de santé publique important. L'analyse des différentes données recueillies se heurte à la multiplicité des critères utilisés pour définir le surpoids maternel : pourcentage du poids idéal, poids avant la grossesse ou lors de l'accouchement, indice de masse corporelle.

La prévalence de l'obésité chez la femme enceinte dans la population française est évaluée à 6 % [51], en prenant comme référence un poids à l'accouchement supérieur à 90 kg.

La grossesse chez la femme obèse est problématique dès le diagnostic. Les troubles endocriniens fréquents chez les obèses, s'accompagnent souvent d'anomalies du cycle menstruel (cf. supra). Dans ce contexte, les signes subjectifs et cliniques de début de grossesse sont difficiles à interpréter, l'examen gynécologique est gêné par l'épaisseur de la paroi abdominale et le diagnostic s'en remet volontiers aux tests biologiques (β hCG urinaires ou plasmatiques). L'échographie par voie endo-vaginale s'impose pour préciser la datation de la grossesse.

1. La surveillance maternelle

1.1. *Troubles de la tolérance glucidique*

La prise en charge et la surveillance de la grossesse chez la femme obèse sont celles d'une grossesse à risque. L'obésité, au même titre que la grossesse normale à partir du deuxième trimestre représente une situation

d'insulinorésistance qui se traduit par une élévation du rapport insulino-glycémie à jeun [42]. Le maintien de la normoglycémie implique donc une augmentation de la sécrétion d'insuline et le diabète gestationnel apparaît lorsque cet équilibre ne peut être maintenu. La surcharge pondérale contribue à la rupture de cet équilibre et contrecarre par ailleurs l'habituel retour à la norme après l'accouchement [43, 128].

Il convient donc de dépister ce diabète gestationnel, pas trop tôt pour que les signes aient pu s'installer mais également pas trop tard pour qu'un traitement efficace et la surveillance qui s'impose puissent rapidement être instaurés. Comme le souligne Brettes dans son article de référence sur le sujet [15] : « toute obèse, en début de grossesse devrait être considérée comme suspecte d'être diabétique » et certains proposent un dépistage systématique au cours du premier trimestre de la grossesse. Un contrôle de cet examen peut être proposé au moins une fois entre 24 et 28 SA.

La glycémie à jeun n'est pas suffisamment sensible et le test de O'Sullivan apparaît comme un compromis acceptable ; ce test devant être complété par une hyperglycémie provoquée par voie orale s'il s'avérait positif.

L'ensemble des études [43, 44, 51, 61, 62, 72] retrouve une augmentation de la fréquence du diabète gestationnel chez les patientes obèses par rapport aux témoins. Une seule étude ne retrouve pas ces résultats et l'explique par le fait que la population de référence présente un nombre important de diabètes insulinodépendants dès le début de la grossesse [85]. L'incidence du diabète gestationnel chez les obèses montre des résultats variables (et difficilement comparables compte tenu de l'hétérogénéité des populations) mais toujours supérieurs à la population témoin : 7,1 % [72] à 44,8 % [43] chez les obèses contre 0 % [72] à 2,7 % [86] dans la population témoin.

1.2. Complications vasculo-rénales

L'hypertension artérielle et la toxémie gravidique sont également plus fréquentes chez ce type de gestante et ce d'autant plus que l'apparition de l'obésité est antérieure à la grossesse et que l'obésité est sévère, indépendamment d'autres facteurs comme un diabète ou une grossesse tardive [43, 44, 51, 61, 62, 72, 86]. L'incidence de l'hypertension artérielle varie de 0,9 % [86] à 9,25 % [43] chez les témoins contre 7 % [44] à 79,3 % [43] chez les patientes obèses. La fréquence des syndromes toxémiques associés varie de 0 % [86] à 6,2 % [62] chez les témoins contre 4,5 [86] à 42,9 % [43] chez les obèses.

Par rapport à l'hypertension artérielle de la femme de poids normal, il est étonnant de noter que le risque d'hypotrophie fœtale est plus faible [43, 51, 62, 72].

2. La surveillance fœtale

Le suivi échographique du fœtus est malaisé [128], ce qui est d'autant plus gênant que la fréquence des malformations fœtales (spina bifida en particulier) serait plus élevée [124]. Ces résultats sont confirmés même lorsque l'on exclut du groupe d'étude les patientes diabétiques connues avant la grossesse. Certains proposent de réaliser l'examen ultrasonographique en plaçant la sonde de type vaginal au niveau du nombril de la mère [99].

3. Poids fœtal et corpulence maternelle

La macrosomie dont la fréquence varie de 15 à 33 % [72] est constamment retrouvée dans les études [51, 62, 86].

L'augmentation du poids fœtal chez les femmes obèses est proportionnelle à deux facteurs indépendants : le poids maternel avant la grossesse et la prise de poids gravidique [72, 128].

Par ailleurs et sur le plan physiopathologique, l'élévation des acides gras libres plasmatiques maternels permet au troisième trimestre une lipogénèse accrue chez le fœtus. Il en résulte une augmentation de la graisse stockée chez le fœtus, même si le nouveau-né a un poids normal. C'est le fœtus adipeux non macrosome [15]. De surcroît, lorsque le diabète maternel est latent, il favorise l'apparition d'une insulino-résistance fœtale et l'hyperinsulinémie possède une activité lipogénétique et anabolisante. C'est le macrosome vrai.

En cas d'obésité sévère, la relation entre poids fœtal et prise de poids gravidique devient moins marquée [27, 128]. Par ailleurs, la prise de poids moyenne chez les obèses au cours de la grossesse est volontiers spontanément moins importante que chez les patientes non obèses [42, 128]. Il semble que l'on puisse limiter la prise de poids maternelle (5 à 9 kg) en proposant un régime alimentaire modéré de l'ordre de 1800 kilocalories par jour sans entraîner de complications fœtales [27]. Une supplémentation en micronutriments (fer, calcium, vitamine D) est alors recommandée pour pallier la restriction alimentaire.

4. L'accouchement

Le terme moyen n'est généralement pas significativement différent chez les obèses et les témoins [43, 72]. L'incidence des accouchements prématurés est comparable [43, 44, 72, 86] ou diminuée [51, 62]. Les déclenchements sont généralement plus fréquents dans le groupe obèse [51, 62, 72].

Le monitoring du rythme cardiaque fœtal par capteur externe est souvent mal enregistré et difficile d'interprétation. Quand cela est possible, la mise en place d'un capteur interne permet d'obtenir un tracé plus fiable. Le problème est identique pour la tocographie.

La durée du travail est comparable pour certains [43, 51, 72] et plus longue pour d'autres [62]. Le recours aux ocytociques est plus fréquent, malgré le nombre élevé de multipares.

L'obstétricien est confronté aux difficultés liées à l'accouchement du gros enfant et l'on connaît le cortège de complications liées aux disproportions fœto-pelviennes : traumatisme cérébral, dystocie des épaules, lésions du plexus brachial, fracture de la clavicule, déchirements vulvopérinéaux [83].

La fréquence des extractions instrumentales n'est pas modifiée [43, 44, 51, 62, 72, 86].

On constate un taux deux à trois fois plus élevé de césariennes, dont beaucoup sont pratiquées en urgence [43, 51, 57, 61, 72, 86, 129]. Les indications les plus fréquentes sont la stagnation de la dilatation, la souffrance fœtale et les échecs de déclenchement [51].

Il semble toutefois que ce taux de césariennes ne soit pas lié à l'obésité en elle-même mais aux complications qu'elle induit : hypertension artérielle, diabète [42, 86].

Par ailleurs la morbidité et la mortalité de cette intervention s'élèvent (plus d'endométrites, de phlébites, de complications infectieuses [10, 85] avec une durée d'hospitalisation et un coût plus élevés). Même lorsque l'accouchement s'est effectué par voie basse, le post-partum est marqué par le risque thrombo-embolique, majeur sur ce terrain avec l'association de troubles de la circulation veineuse liés à l'obésité et des facteurs gravidiques habituels.

Le risque d'hémorragie de la délivrance apparaît pratiquement multiplié par deux. Une étude récente [112] a colligé 37 497 dossiers de patientes ayant accouché en Angleterre en 1988 et a recensé 498 cas (1,33 %) d'hémorragie de la délivrance supérieure à 1 litre. L'analyse statistique des données met en évidence un risque relatif de 1,64 (pour un intervalle de confiance à 99 % de 1,24 à 2,17) pour les patientes obèses présentant un indice de masse corporelle supérieur à 27.

5. Mortalité et morbidité néonatales

Sous nos latitudes, la morbidité fœtale ne semble pas modifiée [34, 43, 61, 86, 128], a fortiori lorsque sont exclues du groupe d'étude les patientes présentant une pathologie autre que l'obésité. Les scores d'Apgar sont comparables chez les enfants de patientes obèses et non obèses.

Trois séries font état d'une surmortalité périnatale, mais ce sont les trois plus importantes [44, 51, 82]. Le taux de mortalité tendrait toutefois à rejoindre celui des femmes non obèses en l'absence de pathologie maternelle.

Pour Edwards [33], il existe une corrélation entre les accidents néonataux et la prise de poids au cours de la grossesse : le taux d'enfants transférés en centre de soins intensifs néonataux atteint 20 % pour les enfants d'obèses contre 10 % pour les mères de poids normal. Au vu de ces données, il suggère une fourchette idéale de gain pondérale entre 7 et 11,5 kg pour les obèses, et 11,5 et 16 kg pour les femmes de poids normal.

Il estime que si les femmes obèses constituent un groupe à risque obstétrical, la prise de poids pendant la grossesse ne majore pas ce risque si elle reste dans la fourchette indiquée. Il conclut que les risques majorés chez la femme obèse sont liés au poids antérieur à la grossesse bien plus qu'à la prise de poids pendant la grossesse et qu'une prise de poids entre 7 et 11,5 kg n'augmente pas les complications néonatales et favorise la naissance de nouveau-nés bien portants et de poids normal.

VI. CANCER DE L'ENDOMÈTRE (Tableau II)

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent après le cancer du sein. Le diagnostic est fait la plupart du temps à l'âge de 50 à 70 ans [81].

De nombreuses pathologies comme l'hypertension artérielle, le diabète constituent des facteurs de risque de survenue du cancer de l'endomètre [60]. L'obésité constitue un autre facteur. Elle augmente de 2 à 10 fois le risque de cancer de l'endomètre [68].

En préménopause, l'obésité est source d'anovulation chronique [29] entraînant une hyperestrogénie relative non contrebalancée par une sécrétion de progestérone.

En postménopause, l'excès de tissu adipeux agit en augmentant l'aromatase de l'androstènedione en estrone et celle de la testostérone en estradiol ayant pour résultat une augmentation du taux sérique de l'estradiol et de l'estrone [68].

Le taux de la protéine porteuse, la SHBG, est diminué chez les obèses et semble être en corrélation avec une augmentation des estrogènes libres. En effet, le taux de SHBG est inversement corrélé au poids [4].

Dans des études cas-témoins, le nombre total élevé de calories ingérées constitue un facteur de risque [6, 88]. Concernant le cholestérol plasmatique, les études sont contradictoires [6, 88, 114]. La consommation

Tableau II
 Risque relatif de cancer gynécologique ajusté sur l'âge selon l'indice de masse corporelle (IMC) [Tornberg, 118]

Âge	Différentes classes d'IMC					p	IMC	IC à 95 %
	< 22	22 - 23,9	24 - 25,9	26 - 27,9	≥ 28			
Sein								
< 55	1,00	0,69	0,65	0,92	0,41	0,0004	0,86	0,86 - 0,94
≥ 55	1,00	0,94	0,97	1,18	1,13	0,021	1,05	1,01 - 1,10
total	1,00	0,82	0,83	1,05	0,92	0,73	1,01	0,97 - 1,05
Col								
< 55	1,00	0,71	0,91	0,72	1,09	1,00	1,00	0,88 - 1,15
≥ 55	1,00	1,07	0,88	0,94	0,77	0,25	0,93	0,83 - 1,05
total	1,00	0,90	0,90	0,87	0,87	0,48	0,97	0,88 - 1,06
Endomètre								
< 55	1,00	1,06	1,06	0,72	1,64	0,33	1,08	0,92 - 1,27
≥ 55	1,00	1,52	2,05	2,17	3,16	0,0001	1,29	1,19 - 1,40
total	1,00	1,30	1,64	1,65	2,55	0,0001	1,24	1,24 - 1,34
Ovaires								
< 55	1,00	1,44	1,06	1,35	1,66	0,23	1,10	0,95 - 1,27
≥ 55	1,00	0,96	0,67	0,72	0,87	0,32	0,95	0,87 - 1,05
total	1,00	1,15	0,81	0,91	1,08	P=0,89	1,00	0,92 - 1,08

d'acides gras saturés augmente également le risque de cancer de l'endomètre [32, 88].

En revanche, la consommation de céréales et de sucres complexes semble être corrélée à une diminution du risque [88].

Plusieurs auteurs ont étudié le rôle de la distribution de l'obésité. Folsom [39] ne retrouve pas de différence entre les différentes localisations de l'obésité. Mais son étude est basée sur un questionnaire adressé aux patientes avec autoprise par celles-ci des différentes mesures. Cela pourrait être une source de biais. Shapira [104] et Swanson [115] retrouvent une augmentation de risque en cas d'obésité androïde par rapport à l'obésité gynoïde (mesure du rapport tour de taille/tour de hanches).

Cela n'est pas confirmé par d'autres auteurs comme Shu [105] et Austin [4] qui ne retrouvent pas de différence. Néanmoins, ils observent une augmentation du risque de cancer du corps utérin en cas d'obésité centrale par rapport à l'obésité périphérique (mesure du rapport épaisseur cutanée sous-scapulaire / épaisseur cutanée au niveau du triceps).

Le surpoids à l'adolescence ne semble pas être un facteur de risque [114]. En cas de poids normal lors du diagnostic, un passé d'obésité n'est pas un facteur de risque [73] soulignant l'intérêt d'une réduction pondérale à l'âge adulte dans la diminution du risque de survenue d'un cancer de l'endomètre.

Le cancer de l'endomètre chez les obèses semble être associé à des stades plus différenciés, un degré d'envahissement ganglionnaire et un taux de récurrences plus faibles [2]. Cela confirme l'hypothèse selon laquelle les cancers induits par les estrogènes ont un meilleur pronostic.

Les obèses de par leurs pathologies associées (cardiaques, pulmonaires, diabète, hypertension artérielle) constituent souvent une contre-indication chirurgicale. La radiothérapie intracavitaire représente une solution acceptable particulièrement pour le stade I [21].

VII. LE CANCER DU SEIN (Tableau II)

Le risque de cancer du sein est augmenté de 50 % en cas d'obésité mais seulement chez les femmes ménopausées [1, 75, 118]. Cette augmentation du risque est également attribuée à un excès d'estrogènes provenant de l'aromatase des androgènes dans les tissus adipeux [31]. Plusieurs études cas-contrôle montrent que ce risque augmenté est associé à un type particulier d'obésité défini par un rapport élevé RTH [18, 69] avec pour Sellers [103] 4 facteurs :

- augmentation des taux d’estradiol provenant de l’aromatisation des androgènes circulants en excès ;
- augmentation du taux d’estradiol libre due à une chute de la SHBG ;
- stimulation directe du tissu mammaire par les androgènes grâce aux récepteurs à androgènes ;
- synergie entre les stéroïdes sexuels et l’IGF-1 (*Insuline-like Growth Factor*) entraînant une prolifération du tissu mammaire.

Stoll [111] remarque qu’une petite fraction seulement des androgènes est aromatisée en estrogènes et que la réponse directe du tissu mammaire aux androgènes n’est pas si évidente. En revanche, l’insuline *in vitro* stimule la prolifération de l’épithélium mammaire par l’intermédiaire de l’IGF-1.

Chez la femme avec une obésité abdominale, il existe un taux abaissé de la protéine porteuse de l’IGF-1 (IGFBP-1) et un taux augmenté d’insuline [28]. Ainsi, pour certains, la prolifération du tissu mammaire peut être stimulée par une augmentation de l’IGF-1, une surexpression des récepteurs à l’IGF-1 [65] ou une modification du taux de l’IGFBP-1 [79].

Il reste à expliquer pourquoi l’obésité est un facteur de risque seulement chez la femme ménopausée. Pour Bulbrook [19], la modification du ratio androgènes/estrogènes survient à un moment critique pendant la croissance où l’involution du tissu mammaire peut déterminer le potentiel malin. Certaines observations suggèrent que les modifications de la ménopause qui sont essentiellement le relais de la production des stéroïdes sexuels par le cortex surrénalien pourraient entraîner une prolifération des cellules alors plus sensibles aux androgènes. Certains travaux ont montré des caractéristiques du cancer du sein chez la femme obèse :

- après 60 ans, fréquence plus importante de tumeurs avec récepteurs positifs à la progestérone et aux estrogènes [80] ;
- taux de survie plus faible [67] ;
- métastases ganglionnaires de volume plus important [30].

VIII. ANESTHÉSIE : PARTICULARITÉS [35, 40, 47]

Les risques anesthésiques augmentent quand l’IMC dépasse 30. Les patientes obèses posent à l’anesthésiste de nombreux problèmes techniques dont l’accessibilité veineuse, le maintien d’une ventilation efficace et l’installation adéquate du patient sur la table d’opération. L’obèse se présente toujours comme une insuffisante respiratoire patente ou en puissance et comme un sujet dont la morbidité et mortalité sont plus élevées qu’un sujet du même âge et de poids normal.

Le système cardio-vasculaire de l'obèse est caractérisé par une augmentation du lit vasculaire répondant aux besoins de vascularisation du tissu adipeux. Ceci entraîne une augmentation du débit cardiaque, la volémie s'élevant proportionnellement moins. Cette hypovolémie relative si on la rapporte au débit et surtout au lit vasculaire explique la sensibilité particulière de l'obèse au déséquilibre contenant-contenu lors des changements de posture, surtout en cas de vasoplégie, ainsi que sa mauvaise tolérance tant aux surcharges liquidiennes qu'aux hémorragies brutales. Ces phénomènes peuvent être majorés par une grossesse.

Les constantes respiratoires sont modifiées avec une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle et du volume expiratoire de réserve associée à une augmentation du volume de fermeture et de l'espace mort alvéolaire. Il en résulte un accroissement de l'admission veineuse, une diminution du rapport ventilation-perfusion et une hypoxie. Ces modifications varient avec le degré d'obésité.

Le risque thrombo-embolique accru justifie la pratique systématique d'une héparinothérapie préventive.

La prémédication se limite le plus souvent à l'atropine associée ou non à des sédatifs. L'utilisation systématique des antiacides ou d'un anti-H₂ est conseillée en raison du risque accru d'aspiration du liquide gastrique, à cause de l'élévation des pressions abdominales et de la nécessité d'appliquer des pressions d'insufflation plus élevées que normalement.

L'anesthésie locale doit avoir une place de choix dans les interventions mineures (hystéroscopie, conisation, ponction folliculaire, ...).

L'anesthésie locorégionale peut être réalisée, notamment pour l'obstétrique, avec la rachianesthésie et l'anesthésie péridurale. Mais ces deux gestes sont de réalisation technique souvent difficile compte tenu de la difficulté de palper les repères anatomiques et de diriger l'aiguille avec précision ce qui entraîne souvent la multiplication des tentatives. Wallace [123] propose de mesurer par échographie (sonde de 5 MHz) la distance peau-espace péridural afin de faciliter le geste. Malgré ces difficultés, Faure [36] rapporte une diminution de la fréquence des céphalées post-péridurales. À l'inverse, un poids important et une petite taille seraient un facteur de risque de douleurs lombaires post-accouchement [14]. À côté de ces difficultés techniques de la locorégionale, il faut savoir que l'extension des niveaux est imprévisible et des chutes brutales de débit cardiaque et de tension artérielle peuvent s'observer. Pour ces raisons, certains préfèrent l'anesthésie générale.

L'installation de la malade doit être impérativement aménagée. Le Trendelenburg s'accompagne d'une augmentation de la précharge. Le pneumopéritoine de la coelioscopie va entraîner une augmentation des pressions pulmonaires. Sala [100] montre une corrélation significative entre la survenue de bradycardie en cours de coelioscopie et l'obésité et l'utilisation d'halothane.

L'induction est une période difficile. La posologie des anesthésiants est difficile à estimer, et ne peut se faire au kilo mais plutôt avec un moyen terme entre le poids réel et le poids idéal et de réajuster les doses en fonction du résultat obtenu. Il existe une importante fixation des anesthésiants au niveau des tissus périphériques et la redistribution lente de ces produits retarde le réveil d'où la nécessité parfois de recourir à la ventilation artificielle postopératoire. La laryngoscopie est souvent malaisée et souligne l'intérêt, dans les cas extrêmes, de l'intubation vigile en position demi-assise après anesthésie locale du larynx [97].

IX. CHIRURGIE : PARTICULARITÉS

L'obèse présente une anatomie spécifique que le chirurgien gynécologue doit connaître. Le point essentiel est la position relative de l'ombilic et du pubis. L'ombilic sera d'autant plus bas situé que la paroi abdominale est relâchée. Ainsi, l'ombilic peut descendre au niveau, voire même au-dessous du niveau de la symphyse pubienne lors de la station debout [89]. Pour Querleu [89], il ne faut pas inciser dans le pli sus-pubien en remontant le tablier vers le haut car d'une part la peau de cette zone est fine, mal vascularisée avec une macération intense et d'autre part une incision franchement sous-ombilicale entraîne inévitablement la gêne par la symphyse.

Il faut donc au contraire descendre vers les cuisses la partie mobile du tablier, palper la symphyse et inciser au-dessus.

Une incision de Mouchel donne un meilleur jour qu'une incision médiane qui favorise l'extériorisation du grand épiploon très graisseux et du grêle d'autant plus que l'incision est étendue vers le haut [89].

La fermeture de l'incision transversale comprend la suture péritonéale, aponévrotique et cutanée. Pour la suture cutanée, il faut préférer des points séparés, lâches, non ischémiant afin d'éviter la désunion par nécrose. Lors de la désunion, par nécrose ou abcès de paroi, il faut éliminer les zones nécrotiques et entreprendre une cicatrisation dirigée à partir du fond avec des soins qui sont volontiers biquotidiens au départ.

Il y a nécessité d'utiliser des instruments adaptés, surtout pour les écarteurs qui doivent être assez profonds pour maintenir la paroi.

Il y a également des particularités pour la chirurgie coelioscopique. La position relative de l'ombilic et de la bifurcation aortique varie selon le morphotype. Chez l'obèse, la bifurcation est, en général, 2 à 3 cm plus haut que l'ombilic alors que chez la femme maigre, la bifurcation est à l'aplomb de l'ombilic [89]. La chirurgie percoelioscopique est

réalisable chez les patientes en excès de poids à condition d'une parfaite curarisation, d'une aiguille de Palmer longue, et de l'utilisation d'un matériel adapté (trocar, instruments). Les pénétrations doivent être envisagées de façon adaptée, et modulées sous contrôle de la vue. Une étude de la paroi abdominale par IRM montre qu'il faut introduire l'aiguille de Palmer à 90° chez l'obèse pour éviter d'insuffler en rétro-péritone [59]. Pour plus de sécurité, il est possible également de réaliser une open-cœlioscopie [101]. Une étude de Byron [20] sur 1249 cœlioscopies montre que l'introduction directe du trocar augmente le risque de complications en cas d'obésité.

Reich [92] propose d'insuffler dans le 9^e espace intercostal gauche. Kadar [64] rapporte son expérience d'hystérectomie avec cœlio-préparation chez 24 patientes obèses de plus de 100 kg dont 7 supérieures à 125 kg et 2 supérieures à 150 kg. Les complications sont moindres que par laparotomie avec un temps moyen opératoire de 192 ± 53 minutes, une déperdition sanguine moyenne de 416 ± 227 ml, et une durée d'hospitalisation de 3,3 jours. Pourtant pour Wood [130], l'obésité excessive devrait faire préférer la laparotomie.

En laparotomie, le chirurgien renonce parfois aux prélèvements ganglionnaires devant des difficultés techniques ou complications anesthésiques [3, 23, 38] et il est encore difficile de conclure sur l'intérêt de l'évaluation ganglionnaire percœlioscopique chez la patiente obèse [24, 63, 113]. Chez l'obèse avec une pathologie néoplasique, il faut garder en mémoire la parole de Daniel Dargent : « La règle d'or de l'oncologie clinique d'aujourd'hui est celle du sur-mesure, l'objectif étant de diminuer au maximum les risques et les coûts sans obérer les chances de guérison [70]. »

Pour la césarienne, Wolfe [129] en 1988 ne rapporte pas une morbidité plus importante chez la patiente obèse mais il ne tient pas compte de la durée opératoire et de la perte sanguine. Une étude récente de 1994, avec groupe contrôle, montre clairement des différences statistiquement significatives qui sont colligées dans le tableau III.

X. MÉNopause ET PÉRIMÉNopause

Ces dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont contribué à une meilleure connaissance des modifications pondérales et de composition corporelle survenant à la ménopause. Les femmes prennent en moyenne 800 g par an sur la période périménopausique et ont tendance à gagner de l'adiposité abdominale en l'absence de THS.

Tableau III
Complications de la césarienne chez la femme de plus de 150 kg
[Perlow, 85]

	Obèses (n = 43)	Contrôle (n = 43)	p
Poids maternel			
moyen (kg)	167	82,7	< 0,0001
min-max (kg)	150 - 207,5	55 - 107	
> 1 tentative d'APD	74,4 %	18,6 %	< 0,0001
> 3 tentatives d'APD	14,0 %	0	0,62
Anesthésie générale	9,3 %	4,7 %	0,67
Césarienne en urgence	32,6 %	9,3 %	0,02
Extraction fœtale	12,8 ± 6,7 min	7,4 ± 5,2 min	< 0,00001
Temps opératoire	61,3 ± 19,7 min	40,3 ± 12,4 min	< 0,0001
Hémorragie > 1 l	34,9	9,3	0,009
Endométrite	32,6	4,9	0,002
Hospitalisation > 4 j	34,9	2,3	0,0003

Les causes de prise de poids sont multifactorielles mais le THS n'est en général pas en cause.

Effectivement, il n'y a pas de preuve que le THS bien conduit entraîne une prise de poids. Au contraire, l'étude randomisée versus placebo, la *PEPI study*, menée pendant 3 ans, montre que le gain pondéral moyen a été de 1,6 kg dans le groupe placebo contre 0,4 à 0,6 kg dans les groupes traités [117]. Les femmes qui grossissent rapidement à la ménopause, avec une prédominance abdominale et sans que des facteurs diététiques soient en cause, posent un problème particulier. Chez ces femmes, l'action des hormones lipogénétiques ou anti-lipolytiques sur le tissu abdominal semble être modifiée au profit de l'adipogenèse.

Des facteurs environnementaux : alcool, tabac, stress sont souvent présents dans ces situations avec possibilité de stimulation de l'axe corticotrope qui favorise l'accumulation du tissu adipeux abdominal. Cet effet peut être modulé par les stéroïdes sexuels endogènes ou exogènes.

Rannevik et Jeppasson [90] ont étudié sur une période de 12 ans chez 160 femmes, les modifications péri et post-ménopausiques des taux sériques de gonadotrophines, d'estrogènes, et de protéine de liaison des

hormones sexuelles (SHBG) : avant et après la ménopause, une corrélation inversement proportionnelle a été observée entre l'IMC et la SHBG. La fraction des stéroïdes circulants non liée à la SHBG est biologiquement active et donc l'IMC revêt une importance capitale dans le taux circulant des stéroïdes sexuels après la ménopause. Ces paramètres influent sur le degré de perte osseuse et la nécessité d'entreprendre ou non un traitement hormonal substitutif. Il a été démontré que l'IMC avait la corrélation positive la plus forte avec la densité osseuse [54, 93, 110, 119]. Si donc le traitement hormonal substitutif n'est peut-être pas fondamental pour la prévention de l'ostéoporose chez l'obèse, en revanche nous avons vu que les estrogènes paraissent avoir un rôle lipolytique au niveau des graisses abdominales et lipogénique au niveau des adipocytes de la région fémorale. Ceci pourrait favoriser l'effet préventif des estrogènes sur les complications métaboliques et vasculaires.

En fait, la balance entre les bénéfices escomptés du THS et les effets secondaires n'est pas évaluée chez la femme obèse ménopausée, peut-être moins gênée par les manifestations fonctionnelles, en particulier la sécheresse vaginale. Mais une estrogénothérapie est parfois mal tolérée car elle augmente la rétention hydrosodée, et de temps en temps les phénomènes de stase ainsi que les troubles de la perméabilité capillaire qui existent déjà chez la femme obèse.

Peu de travaux ont évalué la tolérance glucidique de la suppléance estroprogestative à la ménopause. L'estradiol favorise la glyco-génèse, l'assimilation musculaire du glucose et la lipogénèse [9]. Il ne semble pas exister d'altération de la glycémie après la ménopause par rapport à la préménopause [5]. Cependant, il n'y a pas de travaux précis concernant la tolérance hydrocarbonée du THS chez la femme obèse. L'estradiol améliore la sensibilité à l'insuline [8] et il ressort globalement des études existantes sur le 17 β -estradiol que, quelle que soit sa voie d'administration, il n'a pas d'effet délétère sur la tolérance glucidique et peut même avoir des effets bénéfiques chez certaines femmes à risques, de même que pour l'hypercholestérolémie.

Devant l'effet anti-estrogénique des progestatifs, on craint qu'ils s'opposent à l'action bénéfique de l'estradiol sur le métabolisme glucidique. La progestérone peut augmenter l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance [78]. Les connaissances de l'action des progestatifs de synthèse sont parcellaires. Ceux dérivés de la nortestostérone (Norluten®, Orgamétril®) ne semblent pas souhaitables car favorisent l'hyperinsulinisme [107], mais Barrett-Connor [7] montre pourtant une amélioration glycémique sous THS avec noréthistérone. Les progestatifs de 3^e génération, dérivés de la nortestostérone, semblent peu modifier le métabolisme glucidique en contraception orale mais ils ne sont pas disponibles en France pour le THS. Peu d'études

existent également pour apprécier l'impact des pregnanes et norpregnanes, sauf pour l'acétate de médroxyprogestérone qui a démontré son innocuité sur le métabolisme glucidique.

À notre connaissance, il n'y a pas d'étude précisant le bénéfice cardiovasculaire du THS chez la femme obèse contrairement à la femme de poids normal [7, 49, 56].

De toute façon, les modifications potentielles du risque vasculaire sous THS ne sont pas complètement expliquées par les modifications des concentrations en HDL-cholestérol et LDL-cholestérol. Il faut garder à l'esprit que le THS peut dans de rares cas d'hyperlipidémie avoir un véritable effet thérapeutique (hyperlipidémie de type III) ou au contraire un effet délétère majeur [17].

Il faut donc garder une attitude raisonnable et, avant de proposer systématiquement un THS à ces femmes, des évaluations restent nécessaires. L'obésité n'est pas une contre-indication au THS mais représente fréquemment une non-indication.

CONCLUSION

Le vieil adage anglo-saxon « mieux vaut une once de prévention qu'une livre de traitement » est particulièrement valable en matière d'obésité. À l'heure actuelle, l'obésité est considérée à juste titre comme une véritable tare. Sa responsabilité comme cause déclenchante ou favorisante est reconnue dans un grand nombre d'affections en gynécologie-obstétrique. De la puberté à la ménopause, les situations sont nombreuses où l'excès pondéral entraîne des troubles du cycle, une infertilité, complique une grossesse ou une intervention chirurgicale, ou encore favorise la survenue de cancers gynécologiques. Le gynécologue-obstétricien est donc souvent amené à considérer l'équilibre pondéral de la patiente dans son approche diagnostique et thérapeutique.

Remerciements

Nous remercions M^{lle} Nguyen Quoc Lien Chau pour la qualité et la célérité de son travail de secrétariat.

RÉSUMÉ

L'excès pondéral est en constante augmentation dans les pays riches. Son incidence double tous les 10 ans dans certains pays. Nombreuses sont les situations où le gynécologue-obstétricien doit adapter son approche diagnostique et thérapeutique en cas d'excès pondéral.

La contraception orale n'est pas contre-indiquée en l'absence de pathologie associée mais on ne doit pas oublier qu'un estroprogestatif peut révéler un diabète et/ou une hyperlipoprotéinémie latents, une tendance à l'hypertension artérielle d'où la nécessité d'une surveillance continue.

L'obésité ne semble pas être en soi à l'origine d'une diminution de la fertilité. Il apparaît toutefois que les troubles hormonaux qu'elle induit puissent contribuer dans certains cas à décompenser un équilibre biologique favorisant ainsi l'apparition d'une dysovulation.

La prise en charge et la surveillance de la grossesse sont celles d'une grossesse à risque. L'incidence du diabète gestationnel et de l'HTA est plus élevée. La macrosomie est fréquente. Le taux de césariennes est 2 à 3 fois plus élevé avec plus de complications. La morbidité fœtale ne semble pas modifiée lorsque la prise de poids maternelle est limitée.

L'augmentation du risque de cancer du sein et de l'endomètre repose pour la plupart des auteurs sur l'augmentation des estrogènes circulants par l'aromatisation des hormones mâles au niveau du tissu adipeux et diminution de la protéine porteuse.

Il existe des particularités anesthésiques et chirurgicales qu'il ne faut pas méconnaître pour ne pas augmenter la morbidité qui est importante. La chirurgie perçéloscopique est possible avec certains aménagements; son intérêt dans ce cas reste à préciser.

La prescription d'un THS nécessite la prise en compte de différents paramètres afin de mieux préciser l'utilité de sa mise en place et les conditions de sa surveillance. L'obésité n'est pas une contre-indication au THS mais constitue fréquemment une non-indication.

Bibliographie

1. Albanes D. Caloric intake, body weight and cancer. *Review Nutr. Cancer.*, 1987, 9, 199-217.
2. Anderson B., Connor J.P., Andrews J.I., Davs C.S., Buller R.E., Sorosky J.I., Benda J.A. Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 174, 1171-1179.
3. Anderson B., Seipell J., Terning K., Bjorntorp P. Influence of menopause on dietary treatment of obesity. *J. Inter. Med.*, 1990, 227, 173-181.
4. Austin H., Austin J.M., Partridge E.E., Hatch K.D., Shingleton H.M. Endometrial cancer, obesity and body fat distribution. *Cancer Research*, 1991, 51, 568-572.
5. Azmi A., Nabulsi M.B., Aaron R., Falson M.D., Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1069-1075.
6. Barbone F., Austin H., Partridge A.E. Diet and endometrial cancer : a case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, 1993, 137, 393-403.
7. Barret-Connor E., Laasko M. Ischemic heart disease risk in post menopausal women : effects of estrogen use on glucose and insuline levels. *Arteriosclerosis*, 1990, 10, 531-534.
8. Barret-Connor E., Wingard D., Criqui D. Postmenopausal estrogen use in the 1980's Rancho Bernardo California revisited. *JAMA*, 1989, 261, 2095-2100.
9. Basdevant A., Haute couverture M. Effets des estrogènes sur le métabolisme des lipides et des glucides. *Rev. Prat.*, 1979, 29, 1769-1781.
10. Beattie P.G., Rings T.R., Hunter M.F., Lake Y. Risk factors for wound infection following caesarean section. *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 34, 398-402.
11. Berlan M., Lafon Tan M. Biochimie et régulation métabolique de tissu adipeux. Ed. Techniques, EMC Gla 4, Paris, 1991, 10506 B10.
12. Botwood N., Hamilton-Fairley D., Kiddy D., Robinson S., Franks S. Sex hormone binding globulin and female reproductive function. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.*, 1995, 53, 529-531.
13. Bouchard C. Génétique des obésités. Ed. Techniques, EMC Gla 4, Paris, 1991, 10506 C10, 4p.
14. Breen T.W., Ransil B.J., Groves P.A., Oriol N.E. Factors associated with back pain after child birth. *Anesthesiology*, 1994, 81, 29-34.
15. Brettes J.P. La grossesse chez les obèses. Vokaer R., *Traité d'obstétrique* (tome 2); Masson éd. , Paris, 1985, p. 233-243.
16. Bringer J., Bouhaddioni L., Thalabard J.C. Relationship between body mass index and pulsatile luteinizing-hormone (LH) secretion estradiol and androgens in anovulatory women. *The Endocrine Society, 70th annual meeting*, 1988, abst 834.
17. Bruckert E., Turpin G. Estrogènes et progestatifs chez la femme ménopausée. Influence sur les paramètres lipidiques et sur le risque cardio-vasculaire. *Reprod. Hum. Horm.*, 1993, 6, 243-249.
18. Brüning P.F., Bonfrer J.M.G., Van Noord P.A.H., Hart A.A.M., De Jong-Bakker M.M., Nooijen W.K. Insulin resistance and breast cancer risk. *Int. J. Cancer*, 1991, 52, 511-516.
19. Bulbrook R.D. Geographic variation in endocrine function and its relation to breast cancer incidence. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1991, 18, S37-S40.
20. Byron J.W., Fujiyoshi C.A., Miyazawa K. Evaluation of the direct trocar insertion technique at laparoscopy. *Obstet. Gynecol.*, 1989, 74, 423-425.
21. Chao C.K.S., Grigsby P.W., Perez C.A., Camel H.M., Kao M.S., Galakatos A.E., Boyle W.A. Brachytherapy-related complications for medically inoperable stad I endometrial carcinome. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995, 31, 37-42.
22. Charlot A., Goodfroid I. Les complications de la grossesse liées à l'obésité maternelle. *Jobgyn*, 1996, 4, 16-20.
23. Childers J.M., Brzechffa P.R., Hatch K.D., Surwit E.A. Laparoscopically assis-

- ted surgical staging (Lass) of endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 1993, 51, 33-38.
24. Childers J.M., Hatch K.D., Tran A.N., Surwit E.A. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet. Gynecol.*, 1993, 82, 741-747.
 25. Clark A.M., Ledger travail., Galletly C., Tomlinson L., Blaney F., Wang X., Norman R.J., Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.*, 1995, 10, 2705-2712.
 26. Cleland W.H., Mendelson C.R., Simpson E.R. Aromatase activity of membrane fractions of human adipose tissue stroma cells and adipocytes. *Endocrinology*, 1983, 113, 2155-2158.
 27. Cogswell M.E., Serdula M.K., Hungerford D.W., Yip R. Gestational weight gain among average-weight and overweight women. What is excessive? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 172, 705-712.
 28. Conover C.A., Lee P.D.K., Kanaley J.A., Clarkson J.T., Jensen M.D. Insulin regulation of IGF binding protein 1 in obese and non-obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74, 1355-1360.
 29. Corocleanu M. Hypothesis for endometrial carcinoma carcinogenesis. *Clin. Exp. Obst. Gyn.* 1993, 4, 254-258
 30. Daniell H.W., Tam E., Filice A. Larger axillary metastases in obese women and smokers with breast cancer and influence by host factors on early tumor behavior. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1993, 25, 193-201.
 31. De Waard F. Endocrine aspects of cancer, an epidemiological approach. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1991, 40, 15-19.
 32. Deslypere J.P. Obesity and cancer. *Metabolism* 1995, 9, 24-27.
 33. Edwards L.E. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal-weight women : affects of gestational weight change. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87, 389-394.
 34. Eklad U., Grenman S. Maternal weight gain during pregnancy and pregnancy outcome. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1992, 39, 277-283.
 35. Fabre J., François G. Anesthésie-Réanimation de l'obèse. *Encycl. Méd. Chir.*, Paris, 1984, Anesthésie-Réanimation, 36650 A10-3.
 36. Faure E., Mo R., Thisted R. Incidence of postdural puncture headache in morbidly obese parturients. *Regional Anesthesia*, 1994, 19, 361-363.
 37. Féher T., Bodrogi L., Vallent K., Ribai Z. Role of human adipose tissue in the production and metabolism of steroid hormone. *Endocrinology*, 1982, 80, 173-178.
 38. Foley K., Lee R.B. Surgical complications of obese patient with endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 1990, 39, 171-174.
 39. Folson A.R., Kaye S.A., Potter J.D., Prineas R.J. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight, and fat distribution in older women : early finding of the Iowa womens health study. *Cancer Res.*, 1989, 49, 6828-6831.
 40. François G., Gouin F., Sicard-Desmuelle M.P. Anesthésie suivant la pathologie associée. In François G., Lara M., du Carlar J., d'Athis F., Gouin F., Poisvert M., Précis d'Anesthésie, Masson, 1985, Paris, 335-365.
 41. Franks S., Hamilton-Fairley D., Le rôle du poids et des anomalies métaboliques dans l'induction de l'ovulation. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 178-179.
 42. Galtier-Dereure F., Boulot P. Complications obstétricales du surpoids maternel. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1994, 22, 113-116.
 43. Galtier-Dereure F., Montpeyroux F., Boulot P., Bringer J., Jaffiol C. Weight excess before pregnancy : complications and cost. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*, 1995, 19, 443-448.
 44. Garbaciak J.A., Richter M.D., Miller S., Barton J.J. Maternal weight and pregnancy complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, 152, 238.
 45. Garner P.R. The Impact of obesity on reproductive function. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 1990, 8, 32-43.
 46. Giudice L.C. Insulin like growth factors and ovarian follicular development.

- Endocrine Rev., 1992, 13, 641-669.
47. Glosten B. Obesity and obstetric anesthesia. *Seminars in Anesthesia*, 1992, 11, 43-50.
 48. Goldzieher J.W., Green J.A. The polycystic ovary : clinical and histological features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1962, 22, 325-338.
 49. Grady D., Rubin S.M., Petitti D.B., Fox C.S. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Int. Med.*, 1992, 117, 1016-1037.
 50. Green B.B., Weiss N.S., Danling J.R. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril.*, 1988, 50, 721-726.
 51. Gross P., Werhja G., Seng. G. Obésité : épidémiologie et risques de l'obésité. *Rev. Prat.*, 1989, 39, 2355-2360.
 52. Haarbo J., Marslew U., Gotfredsen A., Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*, 1991, 40, 1323-1326.
 53. Hartz A.J., Barboriak P.N., Wong A. et coll. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int. J. Obes.*, 1979, 3, 57-60.
 54. Haffner S.M., Bauer R.L. The association of obesity and glucose and insulin concentration with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism*, 1993, 42, 735-738.
 55. Hassager G., Christiansen C. Estrogen/gestagen therapy changes soft tissue body composition in post-menopausal women. *Metabolism*, 1989, 38, 662-665.
 56. Henderson B.E., Paganini-Hill A., Ross R.K. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Ann. Int. Med.*, 1991, 151, 75-78.
 57. Hood D.D., Dewan D.M. Anesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturients. *Anesthesiology*, 1993, 79, 1210-1218.
 58. Howe G., Westhoff C., Vessey M., Yeates D. Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility : findings in a large prospective study. *Br. Med. J.*, 1985, 290, 1697-1700.
 59. Hurd W.H., Bude R.O., De Lancey J.O., Gauvin J.M., Aisen A.M. Abdominal wall characterization with magnetic resonance imaging and computed tomography. The effect of obesity on the laparoscopic approach. *J. Reprod. Med.*, 1991, 473-476.
 60. Inoue M., Okayama A., Fujita M., Enomoto T., Tanizawa O., Ueshima H. A case - control study of risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn. J. Cancer Res.* 1994; 85; 346-350.
 61. Isaacs J.D., Magann E.F., Martin R.W., Chauhan S.P., Morrison J.C. Obstetric challenges of massive obesity complicating pregnancy. *J. Périnatol.*, 1994, 14, 10-14.
 62. Johnson S.R., Kolberg B.H., Varner M.W., Railsback L.D. Maternal obesity and pregnancy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1987, 164, 431.
 63. Kadar N., Homesley H., Malfetano J. New perspectives on the indications for pelvic and para-aortic lymphadenectomy in the management of endometrial carcinoma and their relevance to laparoscopic staging. *Gynæco. Endosc.*, 1995, 4, 109-118.
 64. Kadar N., Pelosi M.A. Laparoscopically assisted hysterectomy in women weighing 200 lb or more. *Gynæco. Endosc.*, 1994, 3, 159-162.
 65. Kaleko M., Rutter W.J., Miller A.D. Over expression of the human IGF1 receptor promotes ligand-dependent neoplastic transformation. *Mo. Cell Biol.*, 1990, 10, 464-473.
 66. Kaye S.A., Folsom A.R., Prineas R.J., Potter J.D., Gapstur S.M. The association of body fat distribution with lifestyle and reproductive factors in a population study of postmenopausal women. *Int. J. Obes.*, 1990, 14, 583-591.
 67. Kimura M. Obesity as prognostic factors in breast cancer. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1990, 10, S247-S251.
 68. Kneale B.L.G., Giles G.G. Endometrial cancer : Trends in incidence and survival : a preventable disease. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 1993, 33, 1-7.
 69. Kodama M., Kodama T., Miura S., Yoshida M. Nutrition and breast cancer risk in Japan. *Anticancer Res.*, 1991, 11, 745-754.
 70. Laffargue F. Faire et ne pas faire dans la prise en charge des cancers de l'endomètre. *Jobgyn*, 1995, 3, 274-278.
 71. Lapidus L., Helgesson O., Merck C.,

- Bjorntorp P. Adipose tissue distribution and female carcinoma. A 12 years follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Int. J. Obes.*, 1988, 12, 361-368.
72. Le Thai N., Lefebvre G., Stella V., Vauthier D., Sfoglia D., Goulon V., Darbois Y. Grossesse et obésité. À propos d'une étude cas-témoins de 140 cas. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1992, 21, 563-567.
 73. Levi F., La Vecchia C., Negri E., Parazzini F., Franceschi S. Body mass at different ages and subsequent endometrial cancer risk. *Int. J. Cancer* 1992, 50, 567-571.
 74. Lindberg U.B., Crona N., Silfverstolpe G. Regional adipose tissue metabolism in post menopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm. Met. Res.*, 1990, 22, 345-354.
 75. London S.J., Colditz G.A., Stampfer M.J. Prospective study of relative weight, height and risk of breast cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, 1989, 65, 311-320.
 76. Lorcy Y., Le Guerrier A.M., Allannic H. Contraception chez la femme à haut risque vasculaire (diabétique exceptée). *Concours Médical*, 1984, 106, 835-845.
 77. Lorcy Y. Obésité et maigreur : leurs conséquences sur la fonction ovarienne et la reproduction. *Reprod. Hum. Horm.*, 1993, 6, 315-320.
 78. Luotola H., Pyörälä T., Coikkamen M. Effects of natural oestrogen/progesteron substitution therapy on carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*, 1986, 8, 245-253.
 79. McGuire W.L., Jackson J.G., Figueroa J.A., Shimasaki S., Powell D.R., Yee D. Regulation of IGFBP expression by breast cancer cells, use of IGFBP1 as an inhibitor of IGF action. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992, 84, 1336-1341.
 80. Mehta R.R., Hart G., Dasgupta T.K. Steroid receptors in breast cancer patients. Influence of obesity and age at diagnosis. *Anticancer Research*, 1992, 12, 1311-1314.
 81. Montella M., Maffeo A., De Marco M.R., Gallo M.S., Romeo F., Ventura R. Epidemiology and survival of endometrial cancer. *Eur. J. Gynaec. Oncol.* 1995; 4; 310-318.
 82. Naeye R.L. Maternal body weight pregnancy outcome. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1990, 52, 273-279.
 83. Panel P., De Meeus J., Yanoulopoulos B., Deshayes M., Magnin G. Accouchement du gros enfant. Conduite à tenir et résultats à propos de 198 dossiers. *J. Gynécologie Obstet. Biol. Reprod.*, 1991, 79, 1210-1218.
 84. Pascali R., Antenucci D., Caimirri F., Venturoli S., Paradisi R., Fabbri R., Balestra V., Melchionda N., Barbara L. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 68, 173-179.
 85. Perlow J.H., Morgan M.A. Massive maternal obesity and perioperative caesarean morbidity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 170, 560-565.
 86. Perlow J.H., Morgan M.A., Montgomery D., Towers C.V., Porto M. Perinatal outcome in pregnancy complicated by massive obesity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 167, 560-565.
 87. Plymate S.R., Matej L.A., Jones R.E., Friedl K.E. Inhibition of sex hormone binding globulin production in human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1988, 67, 460-464.
 88. Potischman N., Swanson C.A., Brinton L.A., Mc Adams M., Barrett R.J., Berman M.L., Mortel R., Twiggs L.B., Wilbanks G.D., Hoover R.N. Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer. *Cancer causes and control*, 1993, 4, 239-250.
 89. Querleu D. Voies d'abord. Techniques chirurgicales en Gynécologie, Masson éd., Paris, 1995, 14-44.
 90. Rannevik G., Jeppsson S. Modifications périmenopausiques des taux sériques de gonadotrophines, d'estrogènes, d'androgènes et de protéine de liaison des hormones sexuelles (SBP). *Reprod. Hum. Horm.*, 1992, 5, 435-443.
 91. Rebuffe Scrive M. Steroid hormones and distribution of adipose tissue. *Acta Med. Scand.*, 1988, Suppl., 723-743.
 92. Reich H., Levie M., McGlynn F., Sekel L. Establishment of pneumoperitoneum through the left ninth intercostal space. *Gynæco. Endosc.*, 1995, 4, 141-143.

93. Reid I.R., Ames R., Evans C., Sharpe S., Gamble G., France J.T., Lim T.M.T., Cyndy T.F. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women. A key role for fat mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 75, 45-51.
94. Reid R.L., Van Vugt D.A. Weight related changes in reproduction function. *Fertil. Steril.*, 1987, 48, 905-913.
95. Rich-Edwards J.W., Manson J.E., Goldman M.B., Stamper M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Speizer F.E., Willett W.C. Body mass index at age 18 years and the risk of subsequent ovulatory infertility (Abstract) *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 5, 247-250.
96. Robinson S., Kiddy D., Gelding S.V., Willis D., Nithyanan Than R., Bush A., Johnston D.G., Franks S. The relationship of insulin sensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin. Endocr.*, 1993, 39, 351-355.
97. Rocke D.A., Murray W.B., Rout C.C., Gouws E. Relative risk analysis of factors associated with difficult intubation in obstetric anesthesia. *Anesthesiology*, 1992, 77, 67-73.
98. Rogers J., Mitchell G.W. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N. Engl. J. Med.*, 1952, 247, 53-55.
99. Rozenberg J.C., Guzman E.R., Vintzileos A.M., Knuppel R.A. Transluminal placement of the vaginal probe in obese pregnant women. *Obstet. Gynecol.*, 1995, 85, 132-134.
100. Sala X., Fernandez C., Fita G., Soley R., Deulofeu P., De Jose Maria B., Davi B., Nalda M.A. Bradyarrhythmias during gynecologic laparoscopy. *Prog. Obstet. Gynecol.*, 1995, 38, 320-326.
101. Salvat J., Guilbert M., Fellahi L., Elfekhi J. La coelioscopie ouverte : bilan de sa pratique simplifiée et systématique à propos de 1358 cas en série continue. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1989, 17, 355-358.
102. Samojlik E., Kirschner M.A., Silber D., Schneider G., Erter N.H. Elevated production and metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 949-954.
103. Sellers T.A., Kushi L.H., Potter J.D., Kaye S.A., Nelson C.L., Mc Govern P.G., Folsom A.R. Effect of family history, body fat distribution and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1323-1329.
104. Shapira D.V., Kumar N.B., Luman G.H., Cavanagh D., Roberts W.S., La Polla J. Upper body fat distribution and endometrial cancer risk. *JAMA*, 1991, 266, 1808-1811.
105. Shu X.O., Brinton L.A., Zheng W., Swanson C.A., Hatch M.C., Gao Y.T., Fraumeni J.F. Relation of obesity and body fat distribution to endometrial cancer in Shanghai, China. *Cancer Res.*, 1992; 52; 3865-3870.
106. Singh A., Hamilton-Fairley D., Koistinen R., Seppala M., James V.H.Y., Franks S., Reed M.J. Effect of insulin-like growth factor type 1 and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF1 binding protein 1 by human hepatoma cells. *J. Endocr.*, 1990, 124, R1-R3.
107. Spellacy W.N. Carbohydrate metabolism during treatment with estrogen, progestogen, and low-dose oral contraceptive. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 142, 732-734.
108. Staland B. Continuous treatment with a combination of estrogen and gestoden away of avoiding endometrial stimulation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1985, Suppl. 130, 29-35.
109. Stein I.F., Hamilton-Fairley D. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1935, 29, 181-191.
110. Steinberg K.K., Fremi-Titulaer L.W., Depuey E.G., Miller D.T., Sgontas D.S., Coralli C.H., Phillips D.L., Rogers T.N., Clark R.V. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 69, 533-539.
111. Stoll B.A. Breast cancer : the obesity connection. *Br. J. Cancer*, 1994, 69, 799-801.
112. Stones R.W., Paterson C.M., Saunders N.J. Risk factors for major obstetric hæmorrhage. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1993, 48, 15-18.

113. Su T.H., Wang K.G., Yang Y.C., Hong B.K., Huang S.H. Laparoscopic para-aortic lymph node sampling in the staging of invasive cervical carcinoma : including a comparative study of 21 laparotomy cases. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1995, 49, 311-318.
114. Swanson C.A., Potischman N., Barret R.J., Berman M.L., Mortel R., Twiggs L.B., Willbanks G.D., Hoover R.N., Brinton L.A. Endometrial cancer risk in relation to serum lipid and lipoprotein levels. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 1994, 3, 575-581.
115. Swanson C.A., Potischman N., Wilbanks G.D., Twiggs L.B., Mortel R., Berman M.L., Barret R.J., Baumgartner R.N., Brinton L.A. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 1993; 2; 321-327.
116. Talwar P.P., Berger G.S. The relation of body weight to side effects associated with oral contraceptives. *Lancet*, 1977, i, 1637-1638.
117. The writing group for the PEPI trial. Effects of œstrogen or œstrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*, 1995, 273, 199-208.
118. Törnberg S.A., Carstensen J.M. Relationship between Quetelet index and cancer of breast and female genital tract in 47000 womens followed 25 years. *Br. J. Cancer*, 1994, 69, 358-361.
119. Trémollières F.A., Puoilles J.M., Ribot C.L. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women : a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 683- 686.
120. Vague J. Influence des hormones sur la régulation métabolique du tissu adipeux et sa répartition. *Reprod. Hum. Horm.*, 1993, 6, 299-304.
121. Vague J., Meignen J.M., Negrin J.F., Thomas M., Traroni M., Jubelin J. Androgènes, œstrogènes et cortisol dans la physiopathologie du tissu adipeux. *Sem. Hôp.*, 1984, 60, 1389-93 et 1465-76.
122. Vague J., Vague Ph., Jubelin J. Barre A. Fat distribution, obesities and health : evolution of concepts. Bouchards C., Johnston F.E. Fat distribution during growth and later health outcomes, Liss A-R Inc., 1988, New-York, 9-41.
123. Wallace D.H., Cunie J.M., Gilstrap L.C., Santos R. Indirect sonographic guidance for epidural anesthesia in obese pregnant patients. *Regional Anesthesia*, 1992, 17, 233-236.
124. Waller D.K., Mills J.L., Simpson J.L., Cunningham G.C., Conley M.R., Lassman M.R., Rhoads C.C. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1994, 170, 541-598.
125. Wiel-Masson D., Bedda S. Variations pondérales en péri et post-ménopause. *Reprod. Hum. Horm.*, 1993, 6, 325-336.
126. Wilcox A., Weinberg C., Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet*, 1988, 2, 1453-1455.
127. Wing R.R., Matthews K.A., Kuller L.H., Meilahn E.N., Plantinga P.M. Weight gain at the time of menopause. *Arch. Inter. Med*, 1991, 151, 97-102.
128. Wolfe H.M., Gross T.L. Obesity in Pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1994, 37, 596-604.
129. Wolfe H.M., Gross T.L., Sokol R.J., Bottoms S.F., Thompson K.L. Determinants of morbidity in obese women delivered by cesarean. *Obstet. Gynecol.*, 1988, 71, 691-696.
130. Wood C., Maher P., Hill D. Replacement of abdominal hysterectomy by the laparovaginal technique. Its success and limitations. *Aust. New-Zealand J. Obstet. Gynaecol.*, 1994, 34, 571-574.