



Obésité et fertilité ne font pas bon ménage

Rev Med Suisse 2010; 6: 662-5

**M.-H. Pesant
D. Wunder
F. Pralong
V. Giusti**

**Drs Marie-Hélène Pesant
François Pralong et Vittorio Giusti**
Service d'endocrinologie,
diabétologie et métabolisme
Dr Dorothea Wunder
Unité de la médecine
de la reproduction
CHUV, 1011 Lausanne
Marie-Helene.Pesant@chuv.ch
Francois.Pralong@chuv.ch
Vittorio.Giusti@chuv.ch
Dorothea.Wunder@chuv.ch

The impact of obesity on fertility

There are many negative impacts of obesity on fertility. Obese couples present decreased sperm count, decreased ovulation and conception rates, increased erectile dysfunction and spontaneous abortion rate as well as increased maternal and foetal complications of pregnancy. Moreover, obesity tends to decrease response to fertility treatments. Fortunately, intensive lifestyle modifications can restore fertility while decreasing pregnancy complications risk. With the increasing trend of obesity to affect young populations, taking care of these infertile couples rapidly is capital to restore fertility and decrease its related pregnancy complications.

L'obésité a plusieurs effets négatifs importants sur la fertilité. Chez les couples obèses, on note une altération des spermogrammes, une diminution de la fréquence des ovulations et des conceptions, une augmentation des dysfonctions érectiles, des avortements spontanés, des complications maternelles et fœtales de la grossesse ainsi qu'une diminution de la réponse aux traitements de fertilité. Par ailleurs, il a été démontré qu'une prise en charge intensive des habitudes de vie permet de restaurer la fertilité tout en diminuant les risques de complications en grossesse. Considérant la tendance de l'obésité à toucher des populations de plus en plus jeunes, il est primordial de mettre en place des structures permettant de prendre rapidement en charge les couples obèses aux prises avec un problème de fertilité.

INTRODUCTION

La plupart des conséquences de l'obésité sur la santé sont bien connues: augmentation du risque cardiovasculaire, du diabète de type 2 et des troubles ostéo-articulaires, pour n'en nommer que quelques-unes. Toutefois, l'impact négatif de la surcharge pondérale sur le système reproducteur est beaucoup moins médiatisé. On sait cependant que le surplus de poids a des effets négatifs significatifs sur la fertilité, tant chez la femme que chez l'homme. En effet, l'obésité est associée à une diminution des conceptions spontanées, à une augmentation des avortements spontanés et a également un impact négatif sur

la santé à long terme de la mère et du bébé.¹ Or, avec la tendance croissante de l'obésité à toucher des populations de plus en plus jeunes, il y a fort à parier que la prévalence des troubles de la reproduction qui y sont associés augmentera rapidement au cours des prochaines décennies. Cet article vise à expliquer les impacts de l'obésité sur la fertilité, ainsi qu'à discuter des voies possibles pour les prévenir.

PATHOPHYSIOLOGIE DES EFFETS DE L'OBÉSITÉ SUR LA REPRODUCTION

Les anomalies reproductives liées à l'obésité surviennent plus fréquemment lorsque la surcharge pondérale est viscérale, ce qui suggère un rôle important de la résistance à l'insuline sous-jacente. On sait déjà que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), la première cause d'infertilité chez la femme, est une pathologie associée à la résistance à l'insuline qui est plus fréquente chez les femmes obèses. L'insuline stimule les cellules de la thèque ovarienne à produire des androgènes² et inhibe la production hépatique de la *sex hormone-binding globulin* (SHBG),³ augmentant ainsi la concentration de testostérone libre. L'augmentation des androgènes inhibe directement l'ovulation en provoquant une atrophie prématurée des follicules,⁴ mais également indirectement via leur conversion périphérique en œstrogènes, ce qui inhibe la sécrétion de gonadotrophines centrales.



La diminution des conceptions associée à l'obésité n'est cependant pas seulement expliquée par l'anovulation, car même les femmes obèses avec ovulation normale présentent une fertilité diminuée. Une hypothèse plausible serait une altération de la qualité ovocytaire et endométriale secondaire aux androgènes et à l'hyperinsulinémie.¹ Lorsque la surcharge pondérale s'accompagne d'une résistance à l'insuline, on observe également une augmentation des fausses couches.

Chez l'homme, l'obésité est associée à une diminution de la spermatogenèse et à une incidence augmentée de dysfonction érectile. L'augmentation du poids entraîne une diminution de la SHBG et de la testostérone totale; l'effet sur la testostérone libre est donc négligeable. Cependant, la surcharge pondérale est aussi associée à une augmentation de la production d'estradiol, ce qui diminue le ratio androgènes/estradiol et pourrait contribuer à l'oligospermie⁵ et à la dysfonction érectile. De plus, l'obésité pourrait jouer un effet direct au niveau testiculaire en produisant une augmentation de chaleur locale.

IMPACT DE L'OBÉSITÉ SUR LA FERTILITÉ

L'obésité touche donc plusieurs aspects de la fertilité. Les hommes obèses présentent une oligospermie et une augmentation des dysfonctions érectiles. Les femmes obèses présentent un risque accru de SOPK et d'anovulation, une diminution des chances de conception malgré une ovulation normale et une augmentation des avortements spontanés (tableau 1). De plus, une grossesse chez une patiente obèse présente des risques de santé augmentés pour la mère et son bébé. En effet, l'obésité durant la grossesse augmente le risque d'hypertension, de prééclampsie, d'accouchement prématuré, de diabète gestationnel, de troubles thrombo-emboliques et de césariennes chez la mère en plus de favoriser la macrosomie, les décès périnataux et les malformations congénitales chez le bébé et de prédisposer l'enfant à l'obésité plus tard.⁶ Les chances de mener une grossesse à terme sans complication sont donc grandement diminuées chez un couple obèse (tableau 2).

OBÉSITÉ ET TRAITEMENTS DE FERTILITÉ

Avec une surcharge pondérale, la stimulation de l'ovulation chez la femme nécessite de plus grandes doses de médication, ce qui augmente considérablement les coûts du traitement.⁷ De plus, le suivi échographique des femmes obèses s'avère plus difficile et le risque d'hyperstimulation

Tableau 1. Impacts de l'obésité sur la fertilité

Chez la femme

- Oligoménorrhée ou anovulation
- SOPK (syndrome des ovaires polykystiques)
- Altération de la qualité ovocytaire?
- Altération de la qualité endométriale?

Chez l'homme

- Diminution du nombre des spermatozoïdes
- Dysfonction érectile

Tableau 2. Complications de la grossesse liées à l'obésité

* Retard de croissance intra-utérin.

Complications pour la mère

- Fausses couches
- Hypertension gestationnelle
- Diabète gestationnel
- Prééclampsie
- Thrombose et embolie pulmonaire
- Déclenchement médical de l'accouchement
- Césarienne
- Hémorragie du post-partum
- Décès

Complications pour le fœtus

- Défauts du tube neural, risque de malformation accru
- Evaluations manuelle et échographique plus difficiles
- Macrosomie
- Décès in utero
- Trauma à la naissance
- Hypoglycémie néonatale
- Ictère néonatal
- Risque d'obésité à long terme
- RCIU,* prématurité

est augmenté,⁸ ce qui explique l'augmentation de l'annulation des cycles dans cette population. Durant un traitement par fertilisation in vitro (FIV), le nombre d'ovocytes prélevés est souvent inférieur chez les femmes obèses. La qualité des embryons, le taux d'implantations et les naissances vivantes sont également diminués dans cette population.^{9,10} En outre, même après un don d'ovocytes, le taux d'implantation est diminué chez les patientes obèses,¹¹ ce qui suggère une préparation endométriale moins adéquate (tableau 3).

PRISE EN CHARGE ET RÉSULTATS SUR LA FERTILITÉ

Modification des habitudes de vie

Il est maintenant établi qu'une perte pondérale permet d'améliorer la fertilité chez les femmes obèses. En effet, Clark et coll., avec un programme de deux heures par semaine d'une durée de six mois axé sur l'exercice physique et les changements nutritionnels, ont démontré qu'une perte de poids moyenne d'aussi peu que 6,5 kg a permis un retour spontané de l'ovulation chez 90% des 67 femmes obèses anovulatoires de leur groupe.¹² Ce faisant, 77,6%

Tableau 3. Impact de l'obésité sur les traitements de fertilité

- Augmentation de la quantité de médication nécessaire
- Augmentation des coûts
- Suivi échographique plus difficile
- Risque augmenté d'hyperstimulation ovarienne
- Augmentation de l'annulation des cycles
- Diminution du nombre d'ovocytes prélevés
- Diminution du nombre d'embryons
- Diminution des taux d'implantation
- Augmentation des avortements spontanés



des femmes du groupe ayant suivi le programme ont conçu durant l'étude, comparativement à 0% dans le groupe contrôle. De plus, le tiers des conceptions ont eu lieu spontanément, sans nécessiter de traitement de fertilité. Une analyse des coûts de cette étude a fait ressortir une diminution considérable du prix d'une naissance vivante avec ce programme de six mois (A \$ 275 000 par naissance vivante avant le programme vs A \$ 4600 après). Une perte pondérale chez la femme améliore en outre le profil métabolique, la régularité ovulatoire et les chances de grossesses sans complication.¹³

Chez les hommes, l'effet de la perte de poids sur la réversibilité des anomalies du spermogramme n'a pas encore été étudié. Il semble cependant logique que les anomalies hormonales liées à l'obésité soient réversibles, de même que l'effet local sur la production de chaleur.

Sachant que la perte pondérale a un effet extrêmement positif sur la fertilité, il est important de trouver la meilleure méthode pour faire perdre rapidement du poids à ces jeunes femmes attendant impatientement une grossesse. Peu de données existent sur la méthode à préconiser pour favoriser la perte de poids chez les femmes obèses désirent une grossesse ni sur les cibles à viser. On sait cependant que le programme de six mois mis en place en Australie s'est montré efficace et rentable, et qu'une perte de 6,5 kg a permis de restaurer l'ovulation dans 90% des cas, malgré un IMC demeurant supérieur à 30 kg/m². Il a aussi été démontré qu'une perte de poids d'aussi peu que 5% du poids total est associée à une diminution de 30% du gras viscéral et à une amélioration considérable du profil métabolique.¹⁴ De plus, on sait que l'exercice physique aide à maintenir la perte de poids et, même sans perte de poids, améliore la sensibilité à l'insuline¹⁵ et les chances de conception. Un programme intensif axé sur le changement des habitudes nutritionnelles et sur l'activité physique visant une perte de 5% du poids corporel semble donc accessible et efficace, en plus d'être rentable.

Traitement médicamenteux

Bien que certaines études aient mis en doute l'efficacité de la metformine comme inducteur de l'ovulation,¹⁶ plusieurs études ont montré des effets bénéfiques de cette médication chez les femmes avec SOPK désirent une grossesse. En effet, en plus de potentiellement aider à la perte pondérale et d'améliorer le profil métabolique, la metformine augmente la régularité ovulatoire et le nombre de grossesses et diminue le risque de grossesses multiples. Il peut donc être intéressant d'ajouter la metformine à un programme de changement des habitudes de vie afin de maximiser les effets positifs sur la reproduction.

En ce qui concerne les médicaments anti-obésité, elles peuvent favoriser la perte de poids durant la période de modification des habitudes de vie. Toutefois, peu de données existent sur leur sécurité en grossesse. Bien que la faible absorption de l'orlistat, un inhibiteur de la lipase pancréatique, et sa biodisponibilité de moins de 1% le rendent plus attrayant par rapport aux autres médicaments, tant que la sécurité en grossesse de ces molécules n'aura pas été prouvée, leur prescription doit être accompagnée d'une méthode contraceptive efficace.

Chirurgie bariatrique

Quelques études ont regardé les effets de la chirurgie bariatrique sur une grossesse subséquente et ont démontré pour la plupart une diminution importante des risques pour la mère et l'enfant, ramenant le risque comparable à celui de la population générale. La complication principale des chirurgies restrictives telles que le cerclage gastrique est l'hyperémésis, qui nécessite parfois un ajustement de l'anneau durant la grossesse. Pour leur part, les chirurgies entraînant une malabsorption sont susceptibles de causer des déficits nutritionnels importants qui doivent absolument être recherchés avant et pendant une grossesse. Une augmentation des anomalies du tube neural a été notée uniquement chez les femmes non compliantes à la supplémentation vitaminique (tableau 4).

Afin d'éviter la période de perte de poids rapide initiale qui pourrait nuire à une grossesse, il est recommandé d'attendre de 12 à 18 mois après une chirurgie bariatrique avant de concevoir. Il est donc primordial de discuter au préalable de ce délai avec les femmes qui optent pour la chirurgie, car pour certaines femmes, une autre approche sera envisagée afin de permettre une conception plus rapide.

APPROCHE DU CHUV

Au CHUV, une clinique d'obésité visant les femmes infertiles vient de s'ouvrir afin de répondre à une demande croissante dans ce domaine. Cette clinique est ouverte aux femmes obèses et aux femmes avec SOPK présentant une surcharge pondérale et une résistance à l'insuline. Une évaluation initiale permettra d'éliminer une pathologie médicale sous-jacente à l'obésité et d'évaluer la pertinence de débuter la metformine. Pour certaines jeunes femmes avec obésité morbide (IMC > 40 kg/m²), la chirurgie bariatrique sera considérée. Durant un suivi intensif de six mois, les femmes seront vues toutes les deux semaines par l'équipe médicale et les diététiciennes afin de promouvoir les bonnes habitudes alimentaires et l'activité physique. La majorité des rencontres aura lieu en groupe. Un suivi psychologique mensuel complétera la prise en charge. L'objectif de perte de poids fixé est de 5 à 10% du poids corporel total en six mois. Les patientes prises en charge de cette manière seront ensuite suivies durant toute la grossesse afin de prévenir une prise de poids excessive ou, au contraire, une restriction alimentaire trop importante (figure 1).

Tableau 4. Effets de la chirurgie bariatrique sur une grossesse subséquente

Avantages

- Diminution du diabète gestationnel
- Diminution de l'hypertension
- Diminution des risques pour la mère et le bébé (comparables à la population générale)

Inconvénients

- Hyperémésis
- Déficits nutritionnels
- Bébé de petit poids
- Délai nécessaire avant une grossesse

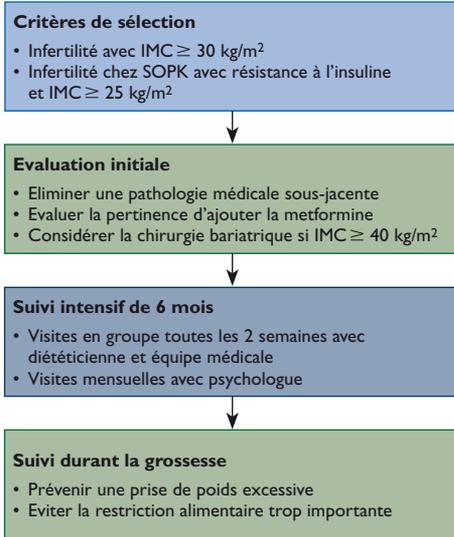


Figure 1. Approche de la Clinique Obésité-Fertilité du CHUV

IMC: indice de masse corporelle.
SOPK: syndrome des ovaires polykystiques.

CONCLUSION

Il est primordial de sensibiliser les couples obèses aux impacts possibles de l'obésité sur la fertilité et sur la santé maternelle et fœtale. Une prise en charge intensive des habitudes de vie axée sur les changements nutritionnels et l'activité physique devrait toujours être considérée. La

rentabilité et l'efficacité de cette approche ont été démontrées pour restaurer la fertilité naturelle et alléger les traitements de fertilité tout en améliorant les chances de grossesses sans complication. De plus, ce type de prise en charge pourrait diminuer les risques d'obésité chez l'enfant à naître et permettre de réduire les complications à long terme de l'obésité chez la mère. Dans le contexte actuel épidémique d'obésité, il est capital de mettre en place des structures permettant de prendre en charge efficacement et rapidement ces couples. Afin de maximiser les effets des changements des habitudes de vie, l'ajout de la metformine devrait être envisagé. Pour les femmes jeunes avec une obésité morbide (IMC > 40 kg/m²), ayant plusieurs années de potentiel reproductif, la chirurgie bariatrique permet de perdre du poids efficacement et d'améliorer la fertilité tout en étant sécuritaire pour une grossesse subséquente, mais entraîne cependant un délai de quelques années avant la conception. ■

Implications pratiques

- > L'obésité diminue la fertilité et augmente les risques de complications en grossesse
- > Le surplus de poids réduit aussi l'efficacité des traitements de fertilité et augmente les coûts de ceux-ci
- > Une perte de poids de 5% du poids total permet de restaurer la fertilité naturelle et améliore la réponse aux traitements de fertilité
- > Une prise en charge intensive des habitudes de vie de six mois est rentable et efficace pour restaurer la fertilité

Bibliographie

- 1 ** Balen AH, Anderson RA, Policy & Practice Committee of the BFS. Impact of obesity on female reproductive health: British fertility society, policy and practice guidelines. *Hum Fertil* 2007;10:195-206.
- 2 Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:302-9.
- 3 Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:83-9.
- 4 Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999;20:535-82.
- 5 Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004;82:863-70.
- 6 Wolfe H. High prepregnancy body-mass index – a maternal-fetal risk factor. *N Engl J Med* 1998;338:191-2.
- 7 ** Norman RJ, Noakes M, Wu R, et al. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 2004;10:267-80.
- 8 Balen AH, Dresner M, Scott EM, Drife JO. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? *BMJ* 2006;332:434-5.
- 9 Brannian JD, Schmidt SM, Kreger DO, Hansen KA. Baseline non-fasting serum leptin concentration to body mass index ratio is predictive of IVF outcomes. *Hum Reprod* 2001;16:1819-26.
- 10 Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:43-8.
- 11 Bellver J, Rossal LP, Bosch E, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003;79:1136-40.
- 12 * Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-5.
- 13 ** Linné Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev* 2004;5:137-43.
- 14 Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: Need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001;322:716-20.
- 15 Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Ann Rev Med* 1998;49:235-61.
- 16 Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.

* à lire

** à lire absolument