

I Reproduction

Anorexie mentale et infertilité : quelle prise en charge ?

RÉSUMÉ : La fertilité est largement influencée par le poids et le statut nutritionnel. La prise en charge de l'infertilité des femmes en anorexie mentale ou avec des troubles du comportement alimentaire ne s'envisage qu'après le retour à un poids proche de la normale.

Si dans les formes sévères, le désir d'enfant est rarement présent à la phase aiguë de la maladie, il ne faut pas méconnaître des formes latentes qui devront être recherchées systématiquement à l'interrogatoire devant toute femme de petit poids consultant pour des troubles de l'ovulation.

Si la prise en charge pluridisciplinaire des troubles du comportement alimentaire ne permet pas le rétablissement d'une ovulation normale, le traitement de l'anovulation par pompe à GnRH donne d'excellents résultats. L'évaluation préalable de la réserve ovarienne permet de moduler la posologie de départ et de réduire le risque de réponse inadéquate. Le pronostic obstétrical de la grossesse ainsi obtenue peut être altéré si le poids de départ ou la prise de poids pendant la grossesse est insuffisante.



I. CEDRIN-DURNERIN

Service de Médecine de la reproduction et préservation de la fertilité, Hôpital Jean Verdier, Université Paris XIII, BONDY.

Le fonctionnement de l'axe reproductif est intimement lié au statut nutritionnel. Dans de nombreuses espèces, l'adaptation du système de reproduction aux saisons ou aux conditions climatiques a pour objectif d'optimiser les chances de survie de la descendance. Le système reproductif des femelles est plus sensible aux conditions nutritionnelles que celui des mâles car la grossesse et l'allaitement représentent une grande dépense énergétique. Dans l'espèce humaine, l'état nutritionnel, aussi bien par ses aspects quantitatifs (sous-nutrition ou obésité) que qualitatifs (alimentation déséquilibrée), est un des déterminants du fonctionnement de l'axe reproductif et de ce fait retentit sur la fertilité.

On connaît bien l'impact des facteurs nutritionnels sur la mise en route de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien à la puberté qui requiert un poids (47 kg) ou une masse grasse critique et on a pu observer au cours du dernier siècle

une avance de l'âge pubertaire avec l'amélioration des conditions nutritionnelles. Même si aujourd'hui, en France, les médecins de la reproduction sont plus souvent confrontés dans la prise en charge de l'infertilité à l'obésité et au surpoids qui touchent respectivement 15 % et 25 % des femmes en âge de reproduction [1] qu'à la maigreur par troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale et/ou boulimie qui atteint 1 à 5 % des jeunes femmes) [2], la prise en compte de ces facteurs nutritionnels est impérative.

En effet, 1 couple sur 6 est infertile et 1 couple sur 10 a recours à des traitements inducteurs de l'ovulation ou à des techniques d'assistance médicale à la procréation. Si ces traitements sont efficaces, ils sont néanmoins coûteux et une prise en charge nutritionnelle associée permet d'améliorer leur efficacité. De plus, les facteurs nutritionnels dans leur impact sur la fertilité ont la spécificité d'être modifiables, réversibles et

d'avoir un effet transgénérationnel. En effet, le niveau de nutrition maternelle pendant la grossesse influence non seulement le développement fœtal mais aussi la susceptibilité à certaines maladies à l'adolescence ou à l'âge adulte. C'est le concept de DOHaD [3] pour "Developmental Origin of Health and Diseases", qui met en évidence l'influence de l'environnement à long terme sur la santé et les capacités reproductives par le biais de l'épigénétique.

Un exemple intéressant est celui de la famine de l'hiver 1944-1945 aux Pays-Bas pendant la Seconde Guerre mondiale. Les femmes sévèrement exposées à cette famine entre l'âge de 3 et 13 ans ont vu leurs capacités reproductives ultérieures altérées alors que celles exposées *in utero* ont eu davantage de succès reproductif que celles nées dans les 2 ans précédant ou suivant cette famine. Néanmoins, elles ont présenté à l'âge adulte davantage de pathologies métaboliques et cardiovasculaires. Lorsque l'environnement est modifié à certaines périodes cruciales comme au moment de la conception, pendant la grossesse et en période postnatale précoce, il influence à long terme la survenue de maladies.

Poids, masse grasse et ovulation

L'impact négatif du poids sur l'ovulation a été mis en évidence dès 1994 [4] dans une grande étude américaine (*Nurses Health Study*) menée sur 18 555 infirmières mariées sans antécédents. Le risque d'infertilité par troubles de l'ovulation (**fig. 1**) augmente, d'une part, dès que l'indice de masse corporelle (IMC) descend en dessous de 20 (ce sont les aménorrhées centrales liées à l'anorexie) et, d'autre part, lorsque l'IMC dépasse 25 (ce sont les anovulations liées au syndrome des ovaires polykystiques). Cette étude montrait pour la première fois que la part du surpoids était 2 fois plus importante que celle du sous-poids dans les troubles de l'ovulation.

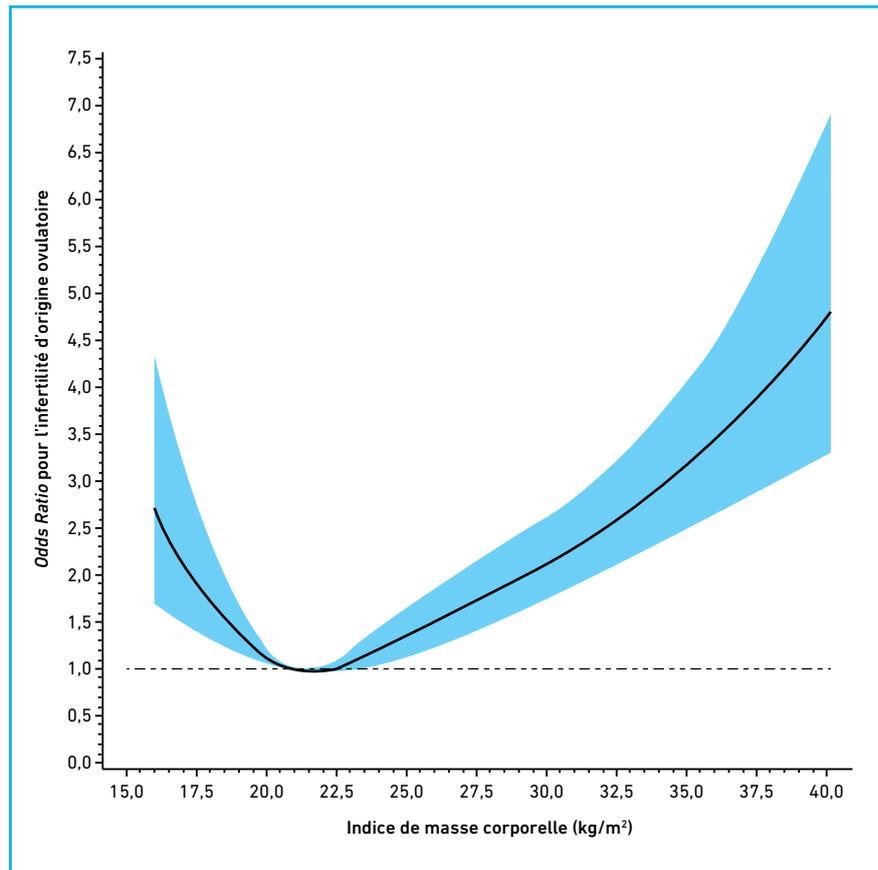


Fig. 1 : Influence de l'indice de masse corporelle sur le risque d'infertilité d'origine ovulatoire d'après les résultats de l'étude de santé des infirmières américaines.

Cependant, le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien est plus dépendant de la balance énergétique que du poids lui-même. Les états de maigreur constitutionnelle ne s'accompagnent pas toujours d'anomalies du cycle si l'apport calorifique reste large. À l'inverse, des aménorrhées centrales peuvent se rencontrer chez des femmes de poids normal mais ayant une alimentation sélectivement restreinte en matières grasses. Les mécanismes par lesquels les signaux nutritionnels régulent la fonction gonadique ne sont pas totalement élucidés mais ils font intervenir une régulation hypothalamique et supra-hypothalamique de la sécrétion de GnRH par la leptine (**fig. 2**), l'insuline et le système des facteurs de croissance insulinoïque (IGF), les systèmes dopaminergiques et opioïdes, et d'autres neuro-

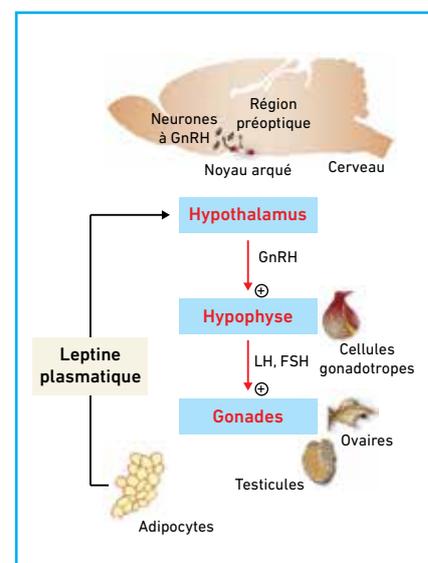


Fig. 2 : Rôle de la leptine sécrétée par les adipocytes sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien.

Reproduction

médiateurs centraux. Chez les femmes anovulatoires de faible poids, les taux de leptine sont bas et l'injection de leptine peut rétablir une pulsativité normale de la GnRH, voire une ovulation [5]. Si l'anovulation est responsable de l'infertilité, après retour à un poids normal, l'ovulation se rétablit et la fertilité de ces patientes est normale [6].

Diagnostic des troubles du comportement alimentaire

Il se fait par l'interrogatoire de la patiente en retraçant l'évolution du statut pondéral au cours des dernières années, en l'interrogeant sur ses habitudes alimentaires à la recherche d'une sélectivité alimentaire avec éviction des apports lipidiques ou de crises d'ingestion alimentaire massive suivies de vomissements provoqués ou de purges (laxatifs, lavements, diurétiques), en recherchant un maintien du poids par une activité physique intensive, une perturbation de l'image corporelle, un hyperinvestissement professionnel. Il n'est pas inutile de s'appuyer sur l'interrogatoire du conjoint pour rechercher ces signes.

Un outil simple est le questionnaire SCOFF-F (**tableau I**) qui a une sensibilité et une spécificité supérieures à 94 % et une valeur prédictive positive et négative de 65 et 99 % respectivement [7].

1 Vous êtes-vous déjà fait vomir parce que vous ne vous sentiez pas bien "l'estomac plein" ?
2 Craignez-vous d'avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez ?
3 Avez-vous récemment perdu plus de 6 kg en moins de 3 mois ?
4 Pensez-vous que vous êtes trop grosse alors que les autres vous considèrent comme trop mince ?
5 Diriez-vous que la nourriture est quelque chose qui occupe une place dominante dans votre vie ?

Tableau I : Questionnaire SCOFF-F pour le diagnostic des troubles du comportement alimentaire. Deux réponses positives suffisent au diagnostic.

Trois critères

1. Restriction alimentaire conduisant à un poids corporel significativement bas en fonction de l'âge, du sexe, de la trajectoire développementale ainsi que de la santé physique.
2. Peur intense de prendre du poids ou de devenir grosse, ou comportements persistants allant à l'encontre de la prise de poids, alors que le poids est significativement bas.
3. Altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou manque persistant de reconnaître la gravité relative à la maigreur actuelle.

Degré de sévérité (IMC)

Léger	IMC ≥ 17 kg/m ²
Modéré	IMC 16-16,99 kg/m ²
Sévère	IMC 15-15,99 kg/m ²
Extrême	IMC < 15 kg/m ²

Tableau II : Diagnostic de l'anorexie mentale (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*). IMC : indice de masse corporelle.

L'interrogatoire suffit à poser le diagnostic clinique d'anorexie (**tableau II**) dans sa forme restrictive pure ou dans sa forme boulimique. Si l'aménorrhée n'est plus un critère diagnostique requis, c'est elle qui, une fois la phase aiguë de la maladie passée, va conduire la femme à consulter pour infertilité.

Diagnostic de l'anovulation hypothalamique fonctionnelle (AHF)

Le diagnostic se pose devant :

- Un environnement métabolique et/ou psychique évocateur :
 - hypométabolisme lié à un apport alimentaire restrictif et/ou à une dépense énergétique excessive ;
 - contexte psychologique fragile.
- Un tableau clinique évocateur :
 - acrocyanose des extrémités ;
 - IMC (valeurs normales basses) ;
 - faible masse grasse.

- Un bilan hormonal typique :
 - LH et E2 : valeurs basses ;
 - FSH, androgènes et PRL : valeurs normales.

Les marqueurs de la réserve ovarienne

L'évaluation de la réserve ovarienne, hormone antimüllérienne (AMH) et compte des follicules antraux (CFA) est classiquement comparable à celle d'une population témoin [8] et n'est donc pas requise pour le diagnostic. Néanmoins, il est important d'évaluer la réserve ovarienne pour la prise en charge thérapeutique. En effet, il est possible d'observer un profil comparable à un syndrome des ovaires polykystiques dans 30 à 50 % des AHF [9]. La présence de marqueurs de réserve ovarienne élevés ne doit pas modifier le diagnostic d'AHF ni l'indication du traitement par la pompe à GnRH, mais doit faire adapter la posologie de départ avec des pulses plus faibles de GnRH.

À l'inverse, en cas d'aménorrhée hypothalamique profonde, comme dans les causes génétiques, l'AMH peut être faussement basse [10], car le nombre des follicules en croissance est réduit sans que le stock folliculaire soit abaissé (ce n'est donc pas une insuffisance ovarienne). L'AMH va se normaliser sous pompe à GnRH avec un premier cycle souvent plus long que pour les formes fonctionnelles (**fig. 3**).

Les indications du traitement inducteur de l'ovulation

La mise en place d'un traitement inducteur de l'ovulation se justifie devant la persistance d'une anovulation malgré le retour à un poids proche de la normale après avoir éliminé les autres causes d'anovulation et pris un éventuel avis endocrinologique pour explorer et maîtriser les causes tumorales, traumatiques, infectieuses ou infiltratives et

POINTS FORTS

- Les troubles du comportement alimentaire doivent être dépistés à l'interrogatoire devant toute femme en sous-poids consultant pour infertilité.
- Le tableau clinique d'anovulation hypothalamique fonctionnelle est caractéristique avec un contexte psychologique évocateur, un indice de masse corporelle bas et un profil hormonal avec LH basse.
- La prise en charge des troubles du comportement alimentaire doit se faire de façon pluridisciplinaire avec un contrat de poids avant la mise en route d'un éventuel traitement inducteur de l'ovulation.
- La grossesse doit être considérée comme une grossesse à risque en particulier si le poids de départ reste limite ou si la prise de poids pendant la grossesse est insuffisante.

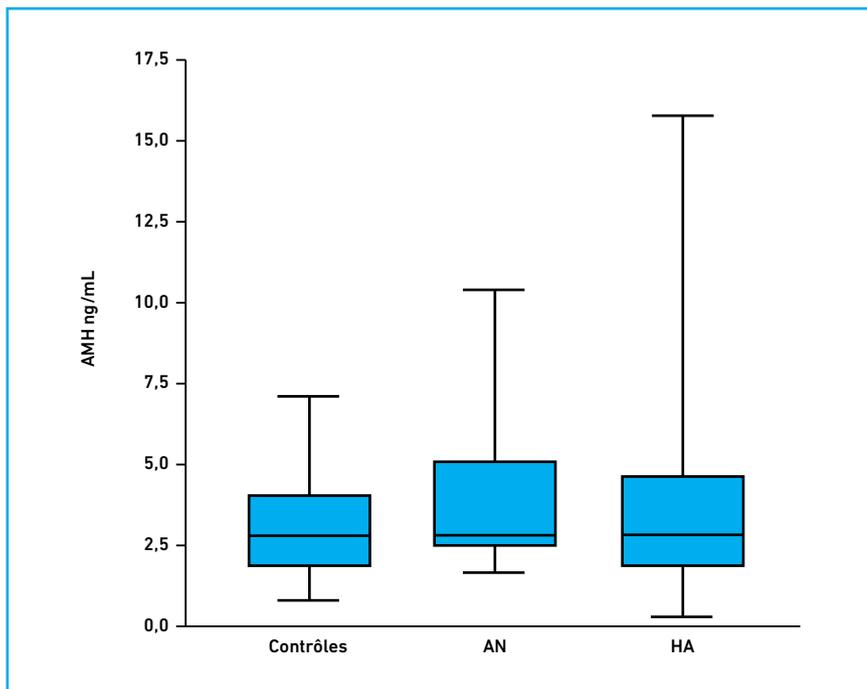


Fig. 3 : Concentration d'AMH (moyennes, interquartile et valeurs extrêmes) chez les patientes atteintes d'anorexie mentale (AN) comparée aux autres aménorrhées hypothalamiques (HA) et aux patientes contrôles.

éliminer les causes génétiques ou congénitales. Il ne faudra pas hésiter à envisager une IRM au moindre doute (profil atypique à l'interrogatoire, FSH basse ou effondrée, prolactine élevée, antécédents familiaux, contexte psychologique non

pathognomonique) même s'il n'existe aucune recommandation écrite à ce jour. L'efficacité de la pompe à GnRH est excellente mais le poids reste un facteur pronostique de conception [11]. Le taux d'ovulation est supérieur à 90 % avec

un taux de grossesse par cycle de l'ordre de 25 %. Le taux cumulé de grossesse est de 70 à 100 % à 6 cycles avec peu de grossesses multiples (< 5 % de grossesses gémellaires).

L'alternative en l'absence de pompe à GnRH est l'induction par gonadotrophines qui comporte 3 spécificités sur ce terrain :

- tout d'abord, la nécessité d'utiliser des gonadotrophines ayant une activité LH avec idéalement un rapport FSH/LH égal à 2 [12] plutôt que les HMG classiques qui apportent autant de FSH que de LH ;
- ensuite, le besoin de doses de gonadotrophines parfois élevées qui traduisent la profondeur du déficit gonadotrope ;
- enfin, l'obligation d'un soutien lutéal par progestérone ou hCG pour pallier le déficit en LH responsable d'une insuffisance lutéale. L'insuffisance lutéale avec phase lutéale courte constitue parfois le seul trouble discret de l'ovulation qu'il faut savoir repérer et corriger.

■ L'évolution des grossesses

Sur ce terrain de troubles du comportement alimentaire, l'évolution de la grossesse est altérée avec plus de FCS du premier trimestre [13] et surtout, pour certaines études, un risque 4 fois plus élevé d'accouchement prématuré et de petit poids de naissance [14], en particulier si la prise de poids pendant la grossesse est inférieure par rapport à la population contrôlée. Cela implique par conséquent la nécessité d'un contrat de poids avant la mise en route de tout traitement inducteur de l'ovulation et un suivi rapproché de la grossesse qui doit être considérée comme une grossesse à risque. En revanche, les études où le gain de poids est équivalent aux contrôles montrent peu de différences sur les issues de grossesses [15]. Enfin, la période du post-partum est une période critique avec des risques de rechute du trouble du comportement alimentaire et un risque accru de dépression.

I Reproduction

BIBLIOGRAPHIE

1. ESCHWÈGE E *et al.* Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. *ObEpi*, 2012.
2. ANDREEVA VA, TAVOLACCI MP, GALAN P *et al.* Sociodemographic correlates of eating disorder subtypes among men and women in France, with a focus on age. *J Epidemiol Community Health*, 2018.
3. CHARLES MA, DELPIERRE C, BRÉANT B. Developmental origin of health and adult diseases (DOHaD): evolution of a concept over three decades. *Med Sci (Paris)*, 2016;32:15-20.
4. RICH-EDWARDS JW, GOLDMAN MB, WILLETT WC *et al.* Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171:171-177.
5. WELT CK, CHAN JL, BULLEN J *et al.* Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*, 2004;35:987-997.
6. LINNA MS, RAEVUORI A, HAUKKA J *et al.* Reproductive health outcomes in eating disorders. *Int J Eat Disord*, 2013;46:826-833.
7. GARCIA FD, GRIGIONI S, CHELALI S *et al.* Validation of the French version of SCOFF questionnaire for screening of eating disorders among adults. *World J Biol Psychiatry*, 2010;11:888-893.
8. LUISI S, CIANI V, PODFIGURNA-STOPA A *et al.* Serum anti-Müllerian hormone, inhibin B and total inhibin levels in women with hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *Gynecol Endocrinol*, 2012;28:34-38.
9. ROBIN G, GALLO C, CATTEAU-JONARD S *et al.* Polycystic ovary like abnormalities in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:4236-4243.
10. BRY-GAULLARD H, LARRAT-LEDoux F, LEVAILLANT JM *et al.* Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017;102:1102-1111.
11. BRAAT DD, SCHOEMAKER R, SCHOEMAKER J. Life table analysis of fecundity in intravenously gonadotropin-releasing hormone-treated patients with normogonadotropic and hypogonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*, 1991;55:266-271.
12. PAPALEO E, ALVIGGI C, COLOMBO GL *et al.* Cost-effectiveness analysis on the use of rFSH + rLH for the treatment of anovulation in hypogonadotropic hypogonadal women. *Ther Clin Risk Manag*, 2014;10:479-484.
13. BULIK CM, SULLIVAN PF, FEAR JL *et al.* Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. *J Clin Psychiatry*, 1999;60:130-135.
14. KOUBAA S, HÄLLSTRÖM T, LINDHOLM C *et al.* Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol*, 2005;105:255-260.
15. MICALI N, DOS-SANTOS SILVA I, DE STAVOLA B *et al.* Fertility treatment, twin births, and unplanned pregnancies in women with eating disorders: findings from a population-based birth cohort. *BJOG*, 2014;121:408-416.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.