

Obésité et infertilité, quelle prise en charge ?

C. AVRIL
(Rouen)

Résumé

L'obésité diminue la fécondabilité de 18 % (8 % pour le surpoids). La majorité des femmes obèses sont fertiles mais il faut 3 mois de plus aux femmes en surpoids et 9 mois de plus aux femmes obèses pour que 75 % d'entre elles soient enceintes.

Quel que soit le poids, il est indispensable de faire un bilan complet de l'infertilité avant de proposer une attitude thérapeutique qui tiendra compte du type d'ovaire (et donc de l'urgence de la prise en charge), du type d'obésité et avant tout du risque obstétrical.

- La baisse de la fertilité est observée chez la femme obèse normo-ovulante et s'accompagne d'un risque accru de fausses couches (38 % pour les femmes BMI > 30 kg/m²). Des études sur le modèle du don d'ovocytes et sur le caryotype des fausses couches ont montré qu'elle n'est pas liée à des facteurs ovocytaires. La perte de poids améliore la fécondité ; les effets néfastes de l'obésité pourraient être réversibles. Une prise en charge préconceptionnelle adaptée prendra en compte l'histoire pondérale, les facteurs psychologiques, le contexte social, la motivation de la patiente et du couple. Une perte de poids de 10 % stable est un objectif*

Clinique Mathilde - 7 boulevard de l'Europe - 76100 Rouen

Correspondance : cavril002@rss.fr

réaliste pour les femmes en surpoids ou avec une obésité modérée. La chirurgie baryatrique se discute pour des BMI > 40 voire 38.

- *L'obésité est directement associée à un trouble de l'ovulation dans le syndrome des ovaires micropolykystiques. L'obésité est le plus souvent de type androïde. La fertilité est mieux préservée avec le temps et les cycles sont plus souvent ovulatoires lorsque l'âge avance. La réduction pondérale associée à l'exercice physique sont indispensables dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire ; le citrate de clomifène est le traitement de première intention avec monitoring du premier cycle et pas plus de 6 cycles, la dose maximale est de 3 comprimés durant 5 jours. En cas d'échec, l'induction par gonadotrophine sera proposée : il faut donc déterminer la dose seuil de FSH qui permettra la croissance d'un follicule avec le moins de follicules intermédiaires possibles : dose de départ de FSH = $4,5 \times \text{BMI} (\text{kg/m}^2) + 1,5$. Il est illusoire de proposer chez la femme obèse des doses d'emblée trop basses, l'ajustement devant se faire très finement autour de la dose seuil qui dans cette hypothèse est élevée.*
- *Concilier la nécessité d'une prise en charge rapide et le temps que nécessite la réduction pondérale est compliqué chez la femme de plus de 35 ans ou lorsque la réserve ovarienne est diminuée : après 35 ans il est conseillé de traiter rapidement l'infertilité car chaque année perdue fait perdre 15 % de chances de grossesse. En cas de surpoids ou d'obésité modérée, la perte de 10 kg entraînera un gain modéré et fera perdre au moins 6 mois, soit 8 % de chances de grossesse. Les conseils d'activité physique et nutritionnels seront simultanés à la prise en charge sans la retarder. Par contre en cas de BMI > 38 ou 40, la chirurgie baryatrique des obésités morbides fera perdre 40 kg, soit un gain de 30 % d'accouchement pour une perte de temps de 18 mois, soit moins 22 % donc un gain en termes de chances de grossesse et une amélioration considérable du pronostic obstétrical. On pourrait envisager à l'heure de la vitrification ovocytaire une cryopréservation des ovocytes (puisque l'obésité n'influe pas sur la qualité ovocytaire) puis un transfert embryonnaire après réduction pondérale mais il n'y a pas (encore !) de publications sur cette modalité de prise en charge.*

Pour une réalité aussi multifactorielle que l'obésité, il est dans tous les cas illusoire de proposer des solutions simplistes qui s'appliqueraient aveuglément sans tenir compte de l'histoire personnelle et du contexte de chaque femme.

Mots clés : obésité, fertilité, ovaire micropolykystique, induction de l'ovulation, fausse couche

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Dr Catherine Avril, déclare avoir des intérêts directs et indirects avec les laboratoires Merck Serono, MSD, Ferring, Ipsen Biotech et Pfizer.

Quel est le retentissement de l'obésité sur la fertilité ? Un coup d'œil même rapide à la salle d'attente de nos maternités nous laisserait penser que les femmes obèses, pour la plupart, sont enceintes facilement !... Mais les femmes obèses ont-elles la même fécondabilité que les femmes de poids normal ?

Nous savons que les anomalies de l'ovulation sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes obèses et que les chances de succès des traitements inducteurs de l'ovulation diminuent lorsque la surcharge pondérale augmente. Mais les femmes obèses infertiles sont le plus souvent normo-ovulantes.

Comment concilier dans la prise en charge de l'infertilité l'influence négative de l'obésité sur la fertilité et le pronostic obstétrical avec la baisse des chances liée au temps qui passe ?

Quel que soit le poids de la femme, un bilan complet et précis de l'infertilité s'impose de façon à déterminer la meilleure prise en charge. Rien n'est pire que « revenez me voir lorsque vous aurez perdu X kilos » sans même s'intéresser au motif de la consultation, soit l'absence de conception.

I. LE RISQUE D'INFERTILITÉ EST ACCRU CHEZ LES FEMMES OBÈSES

La fécondabilité est la probabilité de concevoir une grossesse pour un cycle donné (Baird *et al.* 1986) [1].

L'ensemble des études ont défini des groupes de poids : insuffisance pondérale ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), poids optimal ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$), surpoids ($25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) et obésité ($> 30,0 \text{ kg/m}^2$) dont obésité morbide ($> 35 \text{ kg/m}^2$).

Jensen *et al.* [2], Bolumar *et al.* [3] et Hassan et Killick [4] ont montré que la fécondabilité est réduite chez les femmes en surpoids et obèses par rapport aux femmes ayant un IMC optimal.

Une importante étude [5] conduite aux États-Unis (7 327 femmes enceintes inscrites dans le *Collaborative Perinatal Project*) a étudié la fécondabilité des femmes en fonction de leur groupe de poids : la fécondité est diminuée de 8 % dans le groupe surpoids [OR = 0,92, intervalle de confiance 95 % (IC 95 %) : 0,84-1,01] et de 18 % pour le groupe de femmes obèses (OR = 0,82, IC 95 % : 0,72-0,95). Chez les primipares cette diminution augmente à 16 % pour les femmes en surpoids et 34 % pour les obèses (OR = 0,66, IC 95 % : 0,49-0,89).

Cette baisse de la fécondabilité persiste si on considère uniquement les femmes ayant des cycles normaux. De même ces différences persistent si on ajuste sur l'âge, le tabac, la race, le niveau d'éducation et la catégorie professionnelle. Il a fallu 1 mois de plus aux femmes en surpoids pour devenir enceintes et 2 mois de plus pour les femmes obèses, mais il a fallu environ 3 mois de plus avant que 75 % des femmes en surcharge pondérale soient enceintes et 9 mois de plus pour que 75 % des femmes obèses soient enceintes. On voit que la baisse de la fécondité liée à l'obésité a des conséquences négligeables pour les femmes les plus fertiles et qu'elle induit une augmentation significative de l'infertilité chez les femmes les moins fertiles par un facteur cumulatif.

Ramlau-Hansen [6] a publié en 2007 une étude portant sur 47 835 couples ayant eu une grossesse au Danemark. Il a trouvé 2,3 fois plus de couples où les deux étaient obèses qu'attendu pour des événements indépendants. Chez les hommes et les femmes avec un IMC de 18,5 kg/m² ou plus, il a trouvé une relation entre l'IMC et la probabilité de ne pas avoir conçu au bout de 12 mois. Pour une femme qui a un BMI > 30, on observe 1,74 (1,51-2,02) OR (95 % CI) si son conjoint a un BMI normal et OR 2,74 (2,27-3,30) (95 % CI) s'il a aussi un BMI > 30. Cette étude a donc retrouvé que les couples ont un risque très élevé d'être hypofertiles si les 2 partenaires sont obèses. Une étude danoise (Wise 2010) [7] réalisée par internet sur 1 631 femmes n'a par contre pas retrouvé cette baisse de la fécondité en fonction du poids de l'homme après ajustement sur le poids de la femme.

II. QUEL SONT LES MÉCANISMES DE LA BAISSSE DE LA FERTILITÉ CHEZ LA FEMME OBÈSE DONT L'OVAIRE EST NORMAL ?

L'obésité peut affecter la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien [8]. L'excès d'œstrogènes libres (en particulier l'œstrone) résultant de la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes dans les tissus adipeux interfère avec la régulation hypothalamo-hypophysaire de l'ovaire, ce qui peut entraîner des cycles irréguliers ou anovulatoires. La leptine intra-ovarienne qui agit directement sur la stéroïdogenèse peut aussi jouer un rôle [9]. Si l'ovaire est normal, le retentissement de l'obésité sur les cycles est modéré, on observe souvent un allongement de la phase folliculaire mais l'ovulation reste normale, n'expliquant pas la baisse de la fertilité.

Les femmes obèses normo-ovulantes présentent néanmoins une baisse de la fertilité, ceci a été démontré par plusieurs études [2, 5]. Comment l'expliquer ?

Le modèle du don d'ovocytes permet de distinguer les facteurs ovocytaires et ceux liés à l'implantation et au développement embryonnaire ; une étude espagnole (IVI 2003) [10] a montré que le taux de fausses couches est lié au poids de la receveuse et pas à celui de la donneuse (BMI receveuse $> 30 \rightarrow$ FCS 38 % ; $25 < \text{BMI} < 30 \rightarrow$ FCS 15,5 % ; $20 < \text{BMI} < 25 \rightarrow$ FCS 13 %).

Une récente méta-analyse a conclu que les patients avec BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ (surpoids et obésité) ont un risque plus élevé de fausses couches [11] quelle que soit la méthode de conception [12]. Une étude américaine publiée en 2009 [13] a étudié le taux d'aneuploïdie sur 204 fausses couches curetées de 1999 à 2008 ; il était de 59 % : les femmes dont l'IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$, soit une augmentation significative des fausses couches euploïdes par rapport aux femmes avec un IMC plus bas ($p = 0,04$), malgré un même âge moyen (34,4 ans pour les deux).

Ce ne sont donc probablement pas des facteurs ovocytaires qui expliquent la baisse de la fertilité chez la femme obèse [14].

La perte de poids chez les femmes en surpoids et obèses améliore la fécondité ; les effets néfastes de l'obésité pourraient être réversibles [12].

Une prise en charge préconceptionnelle adaptée des patientes obèses prendra en compte l'histoire pondérale, le type d'obésité gynoïde ou androïde, les facteurs psychologiques, le contexte social, la motivation de la patiente et du couple. Une perte de poids de 10 % stable est un objectif réaliste pour les femmes en surpoids ou avec une obésité modérée [2]. La chirurgie baryatrique se discute pour des BMI > 40 voire 38. La prise en charge efficace ne peut être que multidisciplinaire.

III. OBÉSITÉ ET OVAIRE MICROPOLYKYSTIQUE

L'obésité est directement associée à un trouble de l'ovulation dans le syndrome des ovaires micropolykystiques : il s'agit le plus souvent d'obésités dites « androïdes » avec rapport taille/hanche élevé, et des signes cliniques d'hyperandrogénie. La réduction pondérale facilite l'apparition d'une ovulation spontanée et augmente considérablement le taux de succès des traitements. L'exercice physique est encore plus favorable que la réduction pondérale [15].

Par ailleurs la fertilité des femmes ayant un ovaire micro-polykystique est mieux préservée [16] et il n'y a pas d'urgence à traiter ces femmes. Les ovulations spontanées sont plus fréquentes après 35 ans en raison de la baisse avec le temps du stock folliculaire [17]. Les études scandinaves de suivi de cohortes montrent que presque toutes les PCOS qui ont tenté une grossesse ont eu un enfant et que plus de 2/3 des PCOS ont déclaré au moins une grossesse spontanée.

La réserve ovarienne semble mieux préservée chez les PCOS : l'échographie et les résultats des dosages hormonaux montrent que les PCOS ont une réserve ovarienne qui reste à 40 ans supérieure aux femmes qui avaient à 20 ans des ovaires normaux ; la perte des follicules grâce au processus de vieillissement ovarien pourrait expliquer l'apparition de plus de cycles réguliers avec l'âge.

Le citrate de clomifène qui est un antagoniste de l'œstradiol au niveau hypothalamo-hypophysaire reste le traitement de première intention, la dose maximale est de 3 comprimés durant 5 jours. Soixante-quinze pour cent des femmes obtiennent une ovulation, le taux de grossesse cumulé est de 50 % pour 6 cycles et n'augmente plus ensuite, le taux de gémellarité est de 10 %, une surveillance échographique est obligatoire au moins pour le premier cycle. Une réduction pondérale de 5 à 10 % augmente le taux de réponse au clomifène [18].

Induction par gonadotrophines :

L'objectif est d'obtenir si possible un seul follicule préovulatoire avec le moins de follicules intermédiaires possibles. Une induction multifolliculaire s'accompagne dans ce cas d'un risque de grossesses multiples élevé et celles-ci sont particulièrement à risque chez les femmes obèses. Il faut donc déterminer la dose seuil de FSH qui permettra la croissance d'un follicule avec le moins de follicules intermédiaires possibles. Ce seuil de FSH est variable d'une femme à l'autre. Le seuil de FSH varie en fonction du poids et de l'insulino-résistance. L'équipe de Fauser à Rotterdam a proposé une formule avec plusieurs degrés de complexité. Le facteur le plus fortement corrélé à la dose seuil de FSH est le BMI. Le coefficient de corrélation R est de 0,29 [19].

Dose de départ de FSH = $4,5 \times \text{BMI} (\text{kg}/\text{m}^2) + 1,5$.

Il est illusoire de proposer chez la femme obèse des doses d'emblée trop basses, l'ajustement devant se faire très finement autour de la dose seuil qui dans cette hypothèse est élevée.

Des mesures hygiéno-diététiques et une réduction même modeste du BMI permettent donc de réduire la dose de départ de façon notable

[20]. D'autres paramètres sont à prendre en compte si l'on veut améliorer la prédictibilité : la prescription de gonadotrophines intervient après échec du citrate de clomifène → anovulation ou absence de conception après 6 cycles. Des doses de FSH plus élevées sont requises si le citrate de clomifène n'induisait pas de folliculogénèse, par contre le seuil de FSH est moins élevé chez les femmes qui ont ovulé sans concevoir de grossesse sous citrate de clomifène.

Deux équations sont proposées par l'équipe de Fauser :

$$3,5 \text{ BMI (kg/m}^2\text{)} + 35,6 \text{ résistance au CC (oui = 1, non = 0)} + \\ 6,7 \times \text{FSH (mUI/ml)} + 2,6 \times \text{insulinémie (mUI/ml)/glycémie (nmol/l)} - 32,5$$

*Le coefficient de corrélation multiple R^2 est de 0,49.

$$4 \text{ BMI (kg/m}^2\text{)} + 32 \text{ résistance au CC (oui = 1, non = 0)} + \\ 7 \text{ IGF} - 1(\text{ng/ml}) + 6 \times \text{FSH (mUI/ml)} - 51$$

* R^2 est de 0,54.

Ces deux équations qui prennent en compte l'insulino-résistance et la résistance au citrate de clomifène ainsi que la réserve ovarienne évaluée par le taux de FSH ont un R^2 plus élevé que la formule qui prend simplement le BMI en compte et permettent donc une meilleure définition de la dose de départ que le seul BMI.

L'obésité est un facteur pronostique négatif majeur des troubles de l'ovulation associés aux OMPK et une réduction pondérale même modérée permet d'augmenter considérablement le taux de succès et de réduire le risque obstétrical [21].

IV. OBÉSITÉ ET DÉFICIT OVARIEN

C'est une éventualité très fréquente puisque le poids augmente avec l'âge. La prise en charge de l'obésité nécessite du temps et après 35 ans il est conseillé de traiter rapidement l'infertilité car chaque année perdue fait perdre 15 % de chances de grossesse (contre 11 % chez les femmes de moins de 30 ans) [22]. Les conseils d'activité physique et nutritionnels seront simultanés à la prise en charge sans la retarder.

Le risque obstétrical accru par la conjonction de l'obésité et de l'âge doit être pesé surtout si d'autres facteurs péjoratifs sont associés. La prise en charge d'autres cofacteurs d'infertilité, et en particulier du

tabagisme qui lui peut être très rapide, est capitale pour accroître les chances de grossesse et diminuer le risque obstétrical.

Il n'est probablement plus temps de proposer une réduction pondérale progressive et lente des surpoids : une perte de 10 kg entraînera un gain modéré et fera perdre au moins 6 mois, soit 8 % de chances de grossesse.

Par contre en cas de BMI > 38 ou 40, la chirurgie baryatrique des obésités morbides fera perdre 40 kg, soit un gain de 30 % d'accouchement pour une perte de temps de 18 mois, soit moins 22 % donc un gain en termes de chances de grossesse et une amélioration considérable du pronostic obstétrical.

On pourrait envisager à l'heure de la vitrification ovocytaire une cryopréservation des ovocytes (puisque l'obésité n'influe pas sur la qualité ovocytaire) puis un transfert embryonnaire après réduction pondérale mais il n'y a pas (encore !) de publications sur cette modalité de prise en charge.

V. L'ESHRE A ÉMIS DES RECOMMANDATIONS [23]

« En ce qui concerne l'obésité et le tabagisme, davantage de données sont nécessaires pour déterminer si la procréation assistée devrait être subordonnée à des changements de mode de vie antérieurs (et si oui, où la limite doit être établie). Toutefois, les données disponibles semblent indiquer que le traitement des femmes présentant une obésité sévère ou morbide exigerait une justification particulière. Puisque, sur la base des données disponibles, un impact positif sur la reproduction de la perte de poids et de l'arrêt du tabac peut raisonnablement être supposé, les médecins devraient insister pour que de sérieux efforts soient faits avant que le traitement ne puisse être envisagé. En raison du retard à la prise en charge, cela ne devrait cependant pas être demandé aux femmes approchant la fin de leur période fertile.

Si les médecins subordonnent la reproduction assistée à la modification du style de vie ou s'ils demandent des efforts en ce sens, ils ont le devoir d'aider leurs patients à atteindre les résultats escomptés.

Davantage de données scientifiques sur les effets sur la reproduction de l'obésité, du tabagisme, de l'alcool et d'autres facteurs liés au mode de vie sont nécessaires.

Il est de la responsabilité des spécialistes de l'infertilité de contribuer à la recherche scientifique dans ce domaine ».

CONCLUSION

La prise en charge dépend, comme pour toute femme, essentiellement du type d'ovaire auquel on a à faire. S'il s'agit d'un ovaire micropolykystique, on peut laisser du temps au temps de la réduction pondérale puisque la fertilité de ces femmes est mieux préservée et que l'effet de la réduction pondérale sur l'amélioration de la fertilité spontanée et le taux de succès des traitements sont massifs. Chez les femmes de plus de 35 ans ou si la réserve ovarienne est limitée, il faudra peser les avantages et les risques.

L'objectif est bien sûr un enfant en bonne santé et l'évaluation du risque obstétrical est un préalable indispensable, avec une information claire et complète du couple.

Il n'en reste pas moins qu'on ne peut, pour une réalité aussi multifactorielle que l'obésité, proposer des solutions simplistes qui s'appliqueraient aveuglément sans tenir compte de l'histoire personnelle et du contexte de chaque femme.

Bibliographie

- [1] Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol* 1986;124:470-480.
- [2] Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology* 1999 Jul;10(4):422-8.
- [3] Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Saez-Lloret I, Bisanti L; the European Study Group on Infertility and Subfecundity. Body mass index and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol* 2000;151:1072-1079.
- [4] Hassan M, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81:384-392.
- [5] Law G, Maclehorse RF, Longnecker MF. Obesity and time to pregnancy. *Human Reprod* 2007;22(2):414-420.
- [6] Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples.

Hum Reprod 2007;22:1634-1637.

[7] Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Human Reprod* 2010;25(1):253-264.

[8] Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.

[9] Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema J, Hompes P, Burggraaf J, Oosterhuis GJ, Bossuyt P, Van der Veen P, Mol B. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human Reprod* 2008;23(2):324-328.

[10] Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, Gómez E, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003 May;79(5):1136-40.

[11] Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644-1646.

[12] Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714-726.

[13] Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Hum Reprod* 2010 May;25(5):1123-6.

[14] Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997;3:359-365.

[15] Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo F, Oppedisano R, Tolino T, Colao A, Vigorito C, Zullo F, Orio F. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Human Reprod* 2008 Mar;23(3):642-50.

[16] Nikolaou D, Gilling-Smith C. Early

ovarian ageing: are women with polycystic ovaries protected? *Hum Reprod* 2004;19:2175-2179.

[17] Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Poromaa S. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Human Reprod* 2009;24(5):1176-1183.

[18] Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, Remohí J, Meseguer M. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril* 2004 Mar;81(3):727.

[19] Imani B, Eijkemans MJ, Faessen G, Bouchard P, Giudice L, Fauser B. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotrophin induction of ovulation in normogonadotrophic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril* 2002;77:83-90.

[20] Burgers JA, Fong SL, Louwers YV, Valkenburg O, Fauser B, Laven J. Oligo-ovulatory and anovulatory cycles in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): what's the difference? *JCEM* 2010;95(12):485-489.

[21] Hamilton-Fairley. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with PCOS treated with low-dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:128-131.

[22] Wang YA. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002-2005. *Human Reprod* 2008;23:1633-1638.

[23] Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, Barri P; ESHRE task force on ethics and law. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Human Reprod* 2010;25(3):578-583.