



Risque métabolique et hypofécondité chez l'homme un lien possible ?

Roland R. Tremblay

Hermès, 38 ans, se présente avec sa conjointe à la clinique d'andrologie pour une évaluation de sa fécondité, ce qui le rend anxieux. Par ailleurs, il vous dit que son travail le stresse. Après trois ans de vie commune, sa femme Vanessa ne peut devenir enceinte, malgré des cycles menstruels réguliers. Hermès est sédentaire, fume une quinzaine de cigarettes par jour, son tour de taille est généreux (110 cm), tout comme son indice de masse corporelle ou IMC (35 kg/m²) qui correspond à une obésité de classe III associée à un risque métabolique certain. Est-il pertinent d'évaluer le problème d'hypofécondité apparent de ce patient ? Quelles recommandations ferez-vous à court terme à Hermès ?

Que faut-il comprendre du risque métabolique ?

Dès 2007, une étude à grand déploiement (21 centres de recherche en Europe) montrait que la résistance à l'insuline, l'obésité, l'accumulation de graisse abdominale et la réponse à l'insuline à la suite d'une surcharge en glucose constituaient des facteurs de risque métabolique, communément circonscrits sous le vocable de « syndrome métabolique »¹. Ce syndrome (dont l'appellation est attribuable à Hanefeld et Leonhardt en 1981²) caractérise assez globalement les fumeurs et les consommateurs d'aliments sucrés au degré de sédentarité très élevé. Son incidence étant variable selon les continents et l'ethnicité, Lee et coll.³ ont choisi de recruter pour leur étude 40 698 habitants de Séoul, en Corée, pour vérifier les répercussions de l'obésité (en fonction de l'IMC) sur l'apparition des maladies cardiovasculaires, même si la définition du syndrome métabolique indique que plusieurs systèmes ou organes sont touchés. Or, la relation a été validée dans cette population et bien d'autres. Dans le présent article, nous traiterons du lien entre l'obésité (et non le syndrome

Encadré 1

Quel sens attribuer à l'hypofécondité dans un couple ?

L'hypofécondité est définie par l'absence de grossesse après 18 mois de tentative de procréation. Il est connu que la probabilité de grossesse par cycle dans un couple normal est de 0,25. Chez les couples hyperfertiles, cette probabilité est de 0,60 contre 0,1 chez les hypofertiles. « Hypofécondité » et « hypofertilité » sont des synonymes. L'analyse de sperme, révélatrice de la condition en laboratoire, montre toujours une oligoasthénotéatozoospermie. En l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat, le vocable « stérilité » devient le terme approprié à associer à l'azoospermie. Là encore, on peut relativiser l'état de l'homme stérile par une cytoponction testiculaire suivie d'une fécondation *in vitro* s'il y a des cellules germinales dans les tubes séminifères.

métabolique) et l'hypofécondité masculine et les troubles érectiles (encadré 1).

Obésité et hypofécondité : une considération futile ?

L'obésité, définie comme un IMC ≥ 30 kg/m², fait partie des dix facteurs de risque pour la santé selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Sa cause

Le Dr Roland R. Tremblay, endocrinologue et andrologue, est directeur du Laboratoire d'andrologie du Centre hospitalier universitaire de Québec.

Encadré 2

Qu'est-ce qu'une cytokine ?

Les cytokines sont des molécules de signalisation de nature peptidique utilisées dans la communication cellulaire. Elles jouent un rôle essentiel dans l'immunité, l'hématopoïèse et l'inflammation. Leur pléiotropie est bien connue et leur demi-vie est courte. Les adipocytes produisent beaucoup de cytokines, couramment appelées adipokines. Les cytokines pro-inflammatoires produites au cours de l'évolution d'un diabète de type 2 associé à l'obésité nuisent à la fonction hypophysaire et à la spermatogenèse. Une hypofécondité en résulte fréquemment.

la plus fréquente est la triade suralimentation, sous-activité physique et prédisposition génétique.

L'accumulation du tissu adipeux chez l'homme est à l'origine de plusieurs changements hormonaux, dont un hypogonadisme hypogonadotrophique par modification de l'amplitude de la sécrétion isopulsatile de l'hormone lutéinisante (LH). Ainsi, les gonades sécrètent moins de testostérone, et cette dernière se transforme en œstrogènes dans les adipocytes⁴. Il en résulte une baisse de la concentration intratubulaire de testostérone requise pour la spermatogenèse.

Par ailleurs, plusieurs cytokines pro-inflammatoires produites par les adipocytes^{5,6} agissent sur les cellules gonadotropes de l'adénohypophyse et sur la spermatogenèse (encadré 2). Ces observations concrétisent les travaux de Lewis et coll.⁷, parus en 1995, qui révélaient que de 25 % à 88 % des hommes hypofertiles présentaient un taux élevé de radicaux libres de l'oxygène dans le plasma séminal. Et en 2009, Verit et coll.⁸ signalaient une relation étroite entre l'abaissement de la concentration de paraoxonase-1 (une lipoprotéine aux propriétés antioxydantes) dans le plasma séminal et l'hypofécondité chez l'homme.

Uniquement en tenant compte de ces considérations biologiques, il est déjà possible d'établir un lien de causalité entre l'obésité d'Hermès, dont l'IMC est de 35 kg/m², et l'hypofécondité que vit le couple depuis trois ans. Les

Tableau I

Examen général (volet anthropométrique)

Apparence générale

- Indice de masse corporelle (kg/m²)
- Tour de taille (cm)
- Vergetures abdominales
- Tablier adipeux de l'abdomen*
- Épaisseur du pannicule hypogastrique*

Organes génitaux

- Peau du scrotum (lipomatose-épaisseur)[†]
- Volume et consistance des testicules
- Palpation des épидидymes
- Présence de varicocèle

* Mesurés avec un adipomètre classique. Plus les couches de graisses sont épaisses, plus il y a d'adipocytes pour transformer la testostérone en œstrogènes. Plus il y a de graisses, plus les testicules sont enfouis sous le pannicule hypogastrique, plus la température du scrotum augmente et plus la spermatogenèse devient déficiente.

† Une peau très épaisse sur le scrotum constitue un isolant thermique qui nuit à la spermatogenèse.

examens de base nécessaires se dessinent donc sans difficulté (tableaux I et II). Qui plus est, comme l'incidence de l'oligozoospermie, d'une diminution de la motilité des spermatozoïdes et d'un changement de la morphologie des spermatozoïdes peut atteindre 15 % chez les hommes obèses⁴, la mise en évidence d'un « facteur mâle » à l'origine de l'hypofécondité du couple n'étonnerait aucun andrologue. Cela est d'autant plus vrai que les indices de fragmentation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) de la tête des spermatozoïdes sont inversement proportionnels à l'IMC⁹. De ce fait, le pouvoir fécondant des spermatozoïdes est de beaucoup atténué.

La capacité de l'acrosome de forer la membrane ovocytaire est encore touchée par des variables en apparence anodines, mais néanmoins importantes, comme l'alcool, le tabagisme et la température du scrotum. Nombreux sont les intervenants qui connaissent l'ef-

Plusieurs cytokines pro-inflammatoires produites par les adipocytes agissent sur les cellules gonadotropes de l'adénohypophyse et la spermatogenèse.

Repère

Tableau II**Examen général (volet biologique)**

| Épreuve demandée | Tissu ou organe visé | Valeur de l'épreuve |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Analyse de sperme (x 2) à 2-3 mois d'intervalle* | Tubes séminifères | Indicateur modeste |
| Carnitine du plasma séminal† | Épididyme | Fiable |
| Taux de LH et d'hormone de stimulation folliculaire (FSH) | Hypophyse | Excellent |
| Taux de prolactine | Hypophyse | Fiable |
| Glycémie à jeun et 2 heures après le repas | Pancréas | Fiable |
| Bilan lipidique | Métabolisme des graisses | Fiable |
| Indice de fragmentation de la chromatine | Tête des spermatozoïdes | Fiable |

*À interpréter selon les normes de l'OMS¹⁴

† Effectuée dans certains laboratoires spécialisés en médecine de la reproduction

fet de la nicotine sur les spermatozoïdes. Toutefois, il faut également prendre en compte les répercussions de l'hyperthermie des parties génitales sur la fertilité masculine, causée notamment par le port de jeans serrés, l'épaisseur excessive de la peau du scrotum, le recouvrement des testicules par le pannicule hypogastrique, la position assise prolongée, les bains chauds à répétition et la présence de varicocèle. Globalement, toute situation qui porte préjudice à l'équilibre thermique du scrotum est susceptible de réduire la qualité du sperme (encadré 3) et de conduire à une hypofécondité à moyen terme. Par conséquent, le médecin

Encadré 3**Quelle valeur attribuer à l'analyse du sperme ?**

Pratiquée dans d'excellentes conditions de stimulation sexuelle (coït interrompu) et dans un laboratoire doté d'instruments avec logiciels permettant d'évaluer la motilité linéaire en $\mu\text{m/s}$ et la morphologie des spermatozoïdes selon des critères stricts, l'analyse de sperme est un indicateur modeste dans l'évaluation de la fécondité chez l'homme. Les instruments sophistiqués réduisent tout simplement la variabilité des résultats entre les différents observateurs humains. Par convention internationale, les laboratoires souscrivent aux normes de l'Organisation mondiale de la Santé publiées en 2000⁹. De nouvelles valeurs de référence sont attendues pour 2010 dans la 5^e édition du manuel *WHO laboratory manual for the examination of human sperm and sperm-cervical interaction*.

Voici les valeurs de référence pour les termes liés à l'hypofécondité :

- ⊗ Oligozoospermie : $\leq 20 \times 10^6$ de spermatozoïdes/l
- ⊗ Asthénozoospermie : $\leq 20\%$ de spermatozoïdes à motilité linéaire ($20 \mu\text{m/s}$)
- ⊗ Tératozoospermie : $\leq 5\%$ de spermatozoïdes ayant des formes intégralement normales (tête, pièce intermédiaire, flagelle)

doit, dès la première visite, formuler quelques recommandations à son patient (tableau III).

Au cours de la consultation, Hermès et Vanessa ont donc appris que l'obésité a un effet sur la fonction de reproduction et pourrait être responsable de l'hypofécondité d'Hermès et aussi de ses troubles érectiles occasionnels.

Quel est le lien entre l'obésité et les troubles érectiles ?

Les troubles érectiles d'Hermès peuvent-ils être considérés comme un autre facteur de risque métabolique à l'âge de 38 ans ? Ont-ils une cause physique ? Ou encore sont-ils d'origine psychogénique à la suite de frustrations

L'obésité a un effet sur la fonction de reproduction et pourrait être responsable de l'hypofécondité et aussi de troubles érectiles occasionnels.

Repère

Tableau III

Mesures recommandées en cas d'hypofécondité

- Cesser de fumer
- Renouer avec l'activité physique
- Repenser le volet alimentation
- Réduire le tour de taille et l'IMC sur une période d'un an avec l'objectif d'atteindre un poids santé
- Consommer des antioxydants

orgasmiques répétées ou en raison d'une anxiété de performance à se reproduire? À vous, chers collègues, de développer une saine approche quant à ces interrogations.

Et si l'obésité n'était que la pointe de l'iceberg? Et si elle devenait la prémisse d'un syndrome métabolique, d'un état de résistance à l'action de l'insuline, d'une déficience androgénique? Pour faire une analogie simple, avant la douleur dentaire, n'y a-t-il pas la carie annonciatrice? D'après Esposito et coll.¹⁰, la fréquence des troubles érectiles augmente avec le nombre de facteurs du syndrome métabolique présents. Dans le cas d'Hermès, nous en observons trois: l'obésité, l'hypofécondité et un début d'intolérance au glucose (glycémie à jeun supérieure à 6,5 mmol/l), sans dyslipidémie, ni hypertension artérielle. Zohdy et coll.¹¹ estiment qu'une augmentation de l'IMC entraîne une hausse significative de la fréquence de l'hypogonadisme et des troubles érectiles. Par ailleurs, si le flot sanguin diminue au niveau du petit bassin en raison de la compression provoquée par le contenu abdominal, la saturation en oxygène des corps caverneux du pénis devient un autre facteur nuisant à la rigidité de l'organe^{12,13}. Dans le cas de notre patient, nombreuses sont les spéculations, car les troubles érectiles font partie des symptômes d'une maladie vasculaire périphérique. Les recommandations présentées dans le tableau III s'appliquent intégralement à ce volet obésité et troubles érectiles.

Stimulé par les informations obtenues au cours de sa

visite médicale, Hermès « s'est mis au travail » d'une manière disciplinée en cessant de fumer, en suivant les recommandations d'une nutritionniste et en renouant avec l'activité physique, soit la marche, à raison de cinq jours par semaine. En six mois, son tour de taille est passé de 110 cm à 92 cm tandis que son IMC a chuté de 35 kg/m² à 28 kg/m². La qualité de son sperme s'est améliorée à tel point que des inséminations homologues ont été pratiquées avec succès chez Vanessa. Les plaintes de nature sexuelle ne font désormais plus partie du discours d'Hermès, emballé d'avoir retrouvé son image corporelle d'antan.

LE MÉDECIN DE FAMILLE est exposé à de multiples signaux relatifs à la santé générale et sporadiquement à la santé de la reproduction de l'homme ou de la femme. L'obésité montante dans notre population, accompagnée ou non d'un syndrome métabolique, est devenue un problème de santé publique. Par conséquent, l'omnipraticien aura de plus en plus à traiter des cas d'association obésité-hypofécondité-hypogonadisme. L'histoire d'Hermès illustre bien que la thérapie par la parole est très efficace lorsque le terreau est fertile. Le désir de se reproduire de notre patient lui a permis de retrouver une meilleure santé. ☞

Date de réception : le 1^{er} septembre 2009

Date d'acceptation : le 9 novembre 2009

Le Dr Roland R. Tremblay n'a signalé aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Ferrannini E, Balkau B, Coppock W et coll. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2885-92.
2. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. *Dtsch Gesundheitswes* 1981; 36: 545-51.
3. Lee WY, Park JS, Noh SY et coll. Prevalence of the metabolic syndrome among 40,698 Korean metropolitan subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65 (2): 143-9.
4. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M et coll. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008; 90 (6): 2222-5.

La fréquence des troubles érectiles chez l'homme augmente avec le nombre de facteurs du syndrome métabolique présents.

Repère

Summary

Metabolic risk and subfertility among men, is there a link? About 30% of population is smothered by the weight of obesity. Its impact on insulin action, development of diabetes mellitus and decline of active androgens is well documented. The existence of a functional link between obesity and subfertility being acknowledged, more and more scientific literature is, thus, enriching reproduction medicine for men.

The association is, obviously, multifactorial and the impairment of spermatogenesis could be attributed to pro-inflammatory adipokines, to obesogenic substances, to androgen reduction in seminiferous tubules or to a raise of circulating estrogens which reduce the iso pulsatile release of the pituitary hormones of reproduction.

Obesity creates a systemic oxidative stress which has an impact on the erectile function with effects on penial arterioles and accumulation of oxygen free radicals in cavernous muscles. Confronted with a subfertility problem, the physician should make sure that the patient has reached a relatively normal weight before referral to andrology.

5. Barter P, McPherson YR, Song K et coll. Serum insulin and inflammatory markers in overweight individuals with and without dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (6) : 2041-5.
6. Harman-Boehm I, Blüher M, Redel H et coll. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (6) : 2240-7.
7. Lewis SE, Boyle PM, McKinney KA et coll. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1995; 64 (4) : 868-70.
8. Verit FF, Verit A, Ciftci H et coll. Paraoxonase-1 activity in subfertile men and relationship to sperm parameters. *J Androl* 2009; 30 (2) : 183-9.
9. Kort HI, Massey JB, Elsner CW et coll. Impact of body mass index on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006; 27 (3) : 450-3.
10. Esposito K, Giugliano F, Martedi E et coll. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28 (5) : 1201-3.
11. Zohdy W, Kamal EE, Ibrahim Y. Androgen deficiency and abnormal penile duplex parameters in obese men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2007; 4 (3) : 797-808.
12. Padmanabhan P, McCullough AR. Penile oxygen saturation in the flaccid and erect penis in men with and without erectile dysfunction. *J Androl* 2007; 28 (2) : 223-8.
13. Tsao CW, Hsu CY, Chou YC et coll. Is obesity correlated with sexual function in young men? *J Androl* 2009; 30 (3) : 275-9.
14. World Health Organization. *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 4th ed. Royaume-Uni : Cambridge University Press ; 2000.