

# Nutrition et fertilité : la part du mâle

**Rachel LEVY**



Centre d'Assistance Médicale à la Procréation – CECOS, Hôpital Jean Verdier, APHP, Bondy

Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle,  
UMR U557 Inserm ; Inra ; Cnam ; Paris 13, Bobigny



Présidente des BLEFCO [www.blefco.com](http://www.blefco.com)



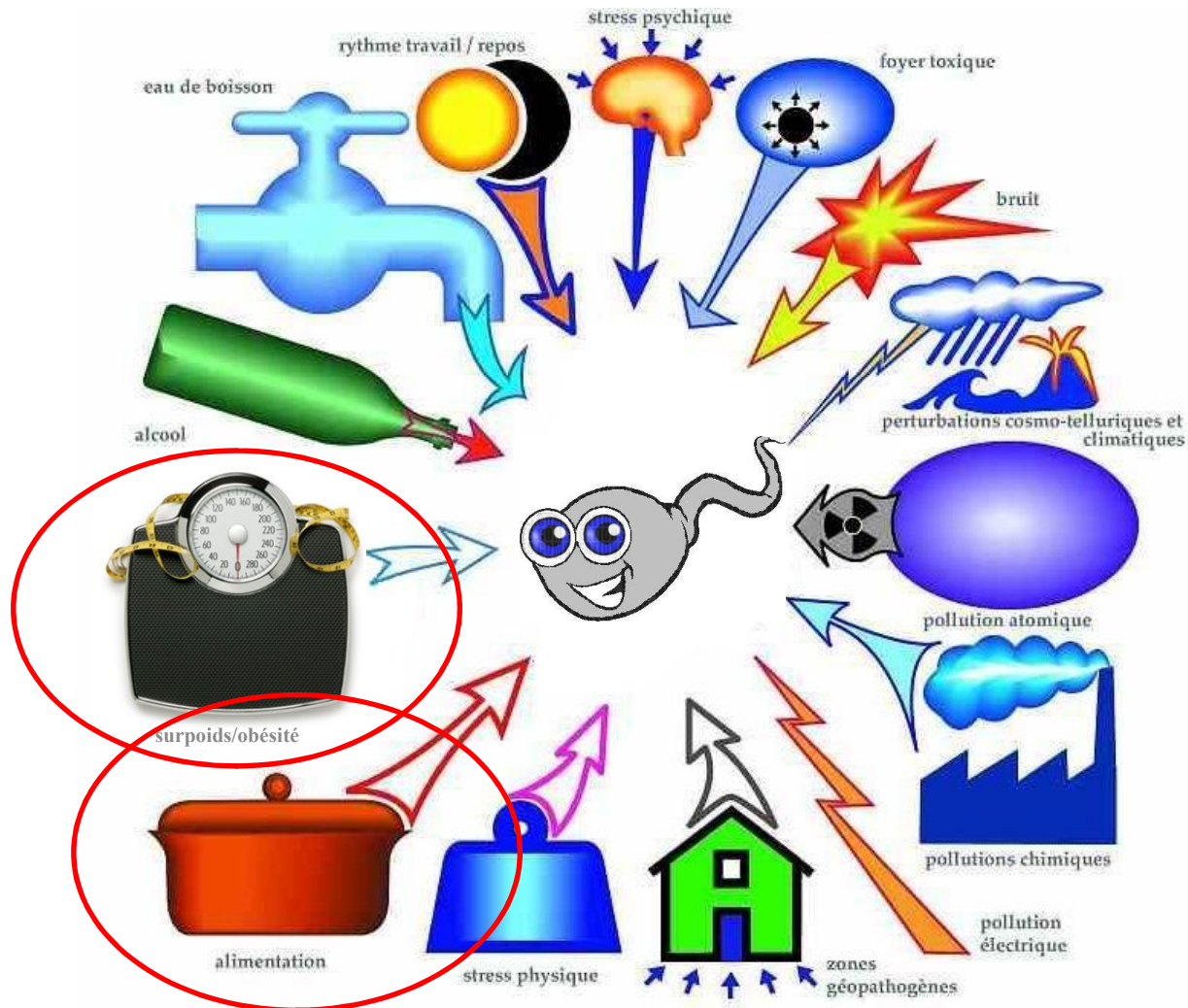
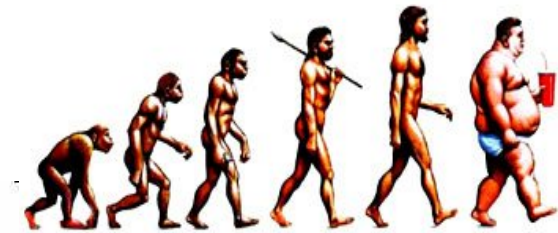
CA SF-DOHAD [www.sf-dohad.fr](http://www.sf-dohad.fr)



Management Committee action COST « Epigénétique et environnement périconceptionnel » [www.cost.eu](http://www.cost.eu)

# ENVIRONNEMENT ET QUALITE DES GAMETES

- Infertilité = 15% des couples
- Facteur masculin = 20 à 50% des cas



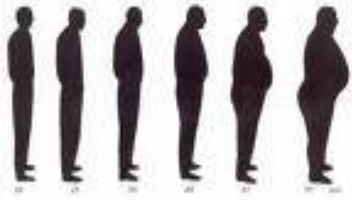
**SURPOIDS  $\frac{1}{2}$**

**OBESITE > 15%**

ObÉpi  
Roche 2009

NUTRITION:

- MODIFIABLE
- EFFET REVERSIBLE ?
- TRANSGENERATIONNEL



# IMC ET INFERTILITE MASCULINE



- Relation dose-effet entre IMC ♂ et hypofertilité du couple (DNC)

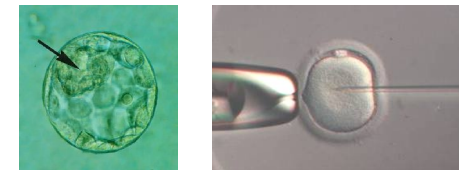
*Sallmen et al., 2006 ; Ramlau-Hansen et al., 2007; Nguyen et al., 2007*

- Incidence plus élevée de l'obésité en cas d'infertilité masculine

*Magnusdottir et al., 2005; Hanafy et al., 2007; Zorn et al., 2007; Pauli et al., 2008*

- En AMP, diminution des taux de naissances vivantes si IMC ♂ élevé

TABLE 4				
Pregnancy and live birth outcomes according to paternal BMI.				
Outcome	Normal (n = 63)	Overweight (n = 148)	Obese (n = 62)	Morbidly obese (n = 32)
β-hCG/OPU (%)	46.03 <sup>a</sup>	36.49 <sup>b</sup>	35.48 <sup>b</sup>	15.15 <sup>c</sup>
β-hCG/ET (%)	50.88 <sup>a</sup>	41.54 <sup>a,b</sup>	38.60 <sup>b</sup>	20.83 <sup>c</sup>
Sac/OPU (%)	44.44 <sup>a</sup>	31.76 <sup>b</sup>	32.26 <sup>b</sup>	12.12 <sup>c</sup>
Sac/ET (%)	49.12 <sup>a</sup>	36.15 <sup>b</sup>	35.09 <sup>b</sup>	16.67 <sup>c</sup>
Heart/OPU (%)	42.86 <sup>a</sup>	29.73 <sup>b</sup>	25.81 <sup>b</sup>	12.12 <sup>c</sup>
Heart/ET (%)	47.37 <sup>a</sup>	33.85 <sup>b</sup>	28.07 <sup>b</sup>	16.67 <sup>c</sup>
Pregnancy loss (%)	10.3 <sup>a</sup>	38.5 <sup>b</sup>	36.4 <sup>b</sup>	20.0 <sup>a,b</sup>
Live birth/OPU (%)	41.3 <sup>a</sup>	26.4 <sup>b</sup>	22.6 <sup>b</sup>	12.12 <sup>c</sup>

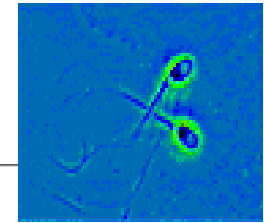


*Bakos et al., 2011 ; Colaci et al., 2012*

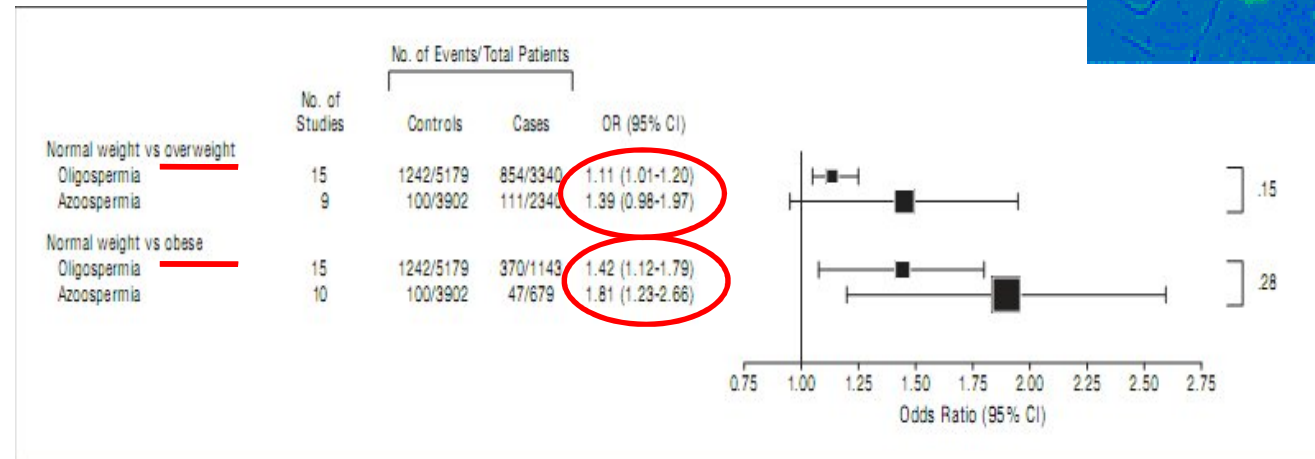
➔ **FIVIMC**



# IMC ET SPERMATOGENESE



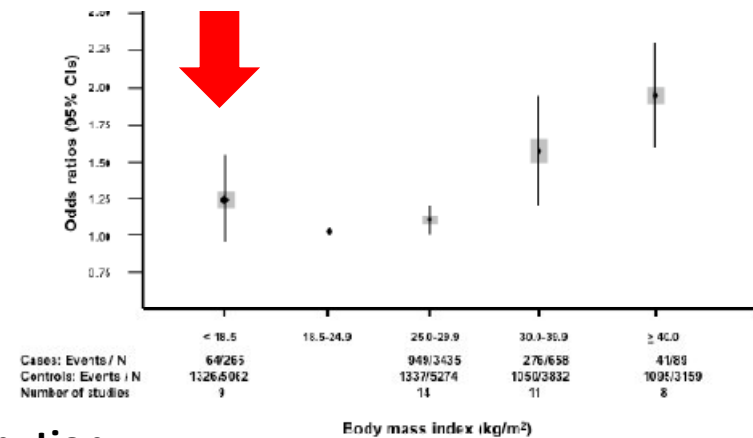
- ❑ Méta analyse 1
  - 13 Etudes
  - > 10 000 hommes



Sermondade et al. , Archives Intern Med 2012

**Surpoids et obésité = augmentation du risque de présenter une oligozoospermie ou une azoospermie**

- ❑ Méta analyse 2
  - 21 Etudes
  - > 13 000 hommes
  - Tous les continents !

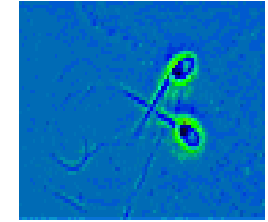


**Courbe en « J » entre IMC ♂ et risque de présenter une diminution du nombre de spermatozoïdes**

Sermondade et al. , HRU 2012



# IMC ET QUALITE DES SPERMATOZOIDES



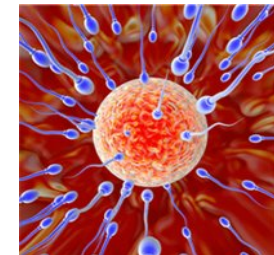
- **Fragmentation de l'ADN spermatique accrue si IMC élevé**

Dupont et al. 2012 (soumis)



- **Pouvoir fécondant du spermatozoïde**

- maturation épидидymaire
- fonction mitochondriale
- capacitation, fixation des spermatozoïdes, réaction acrosomique





# ALIMENTATION ET REPRODUCTION



REVERSIBILITE



SPECIFICITE

EQUILIBRE



- Endocrine** (métabolisme lipides et hormones)
- Exocrine** (spermatozoïdes)
- Reproduction** (fécondation /embryon/implantation..)





# ALIMENTATION ET INFERTILITE MASCULINE



## - L'alimentation peut modifier le sperme en quantité et en qualité

- ❖ nombre
- ❖ ADN
- ❖ ploïdie

**A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics**

Mendiola et al., 2009 ; Vujkovic et al., 2009



## - L'alimentation peut modifier les chances de grossesse en AMP

**Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes**

Vujkovic et al., 2010 ; Braga et al., 2012; Gaskins et al., 2012



# LES POLYMORPHISMES GENETIQUES

## - Le cycle des FOLATES

OPEN ACCESS Freely available online



### Association of the *MTHFR* A1298C Variant with Unexplained Severe Male Infertility



ALIFERT

## - Les gènes du STRESS OXYDANT

Free Radical Biology & Medicine 52 (2012) 175–180



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

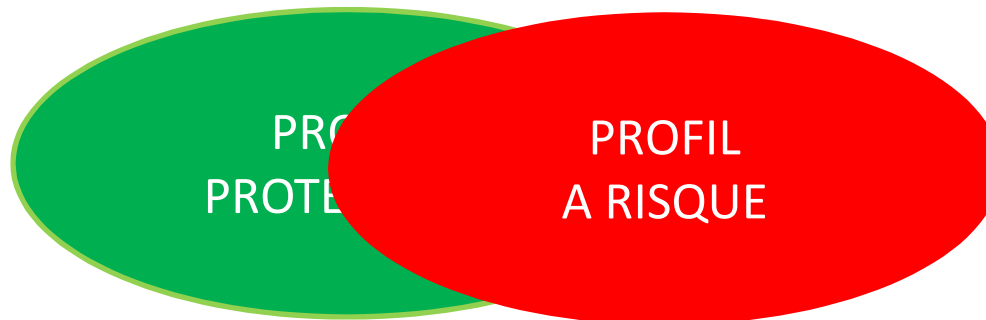
Free Radical Biology & Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/freeradbiomed](http://www.elsevier.com/locate/freeradbiomed)



Original Contribution

Genetic variants in antioxidant genes are associated with sperm DNA damage and risk of male infertility in a Chinese population





# Obésité/ Alimentation

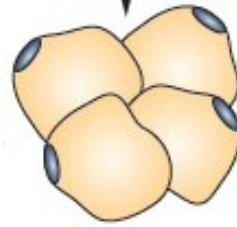
## Systemique

- Activation immunitaire chronique
- Production de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux



## Local

- Activité macrophagique séminale
- Métabolisme oxydatif dans le sperme



STRESS OXYDANT

⇒ **METASPERME**

Spermatozoïde

Intégrité chromatine

Intégrité membrane

Pouvoir fécondant

Développement embryonnaire

Développement foetal



# EMPREINTE NUTRITIONNELLE PATERNELLE

- Père régime hyper gras et filles adultes obèses diabétiques

## LETTER

doi:10.1038/nature09491

Chronic high-fat diet in fathers programs  $\beta$ -cell dysfunction in female rat offspring

Sheau-Fang Ng<sup>1</sup>, Ruby C. Y. Lin<sup>2</sup>, D. Ross Laybutt<sup>3</sup>, Romain Barres<sup>4</sup>, Julie A. Owens<sup>5</sup> & Margaret J. Morris<sup>1</sup>

- Père régime hypoprotéique et aN de cholestérol et métabolisme lipidique enfants

Cell

Paternally Induced Transgenerational Environmental Reprogramming of Metabolic Gene Expression in Mammals



marques épigénétiques héritables portées par les spermatozoïdes



Transmission paternelle inter-générationnelle non génétique = épigénétique d'un phénotype métabolique



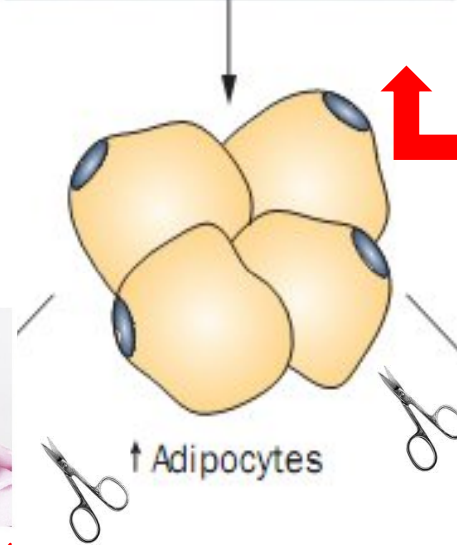
Ng et al., 2010; Carone et al., 2010



Polygenic obesity  
 Heredity of dietary behaviour  
 Genetic environment  
 FTO, PTER, MC4R, MAF, NPC1

Diet, Environment  
 Toxic and  
 Endocrine disruptors

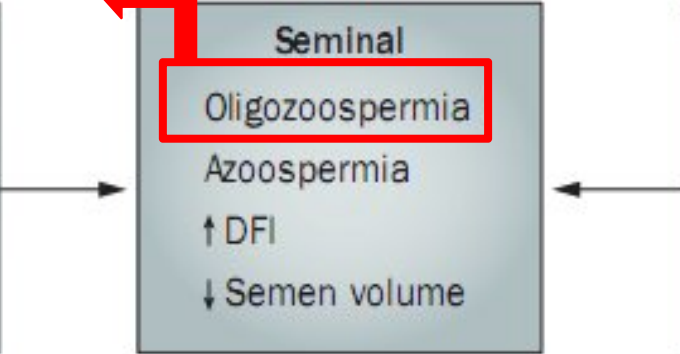
Obesity



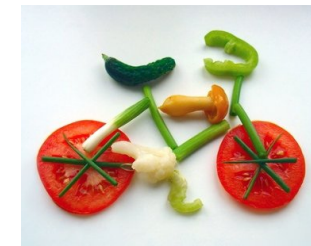
**Physical**  
 ↑ Erectile dysfunction  
 ↑ Scrotal temperature  
 ↑ Sleep apnea  
 (disrupts nocturnal rise in testosterone)

**Seminal**  
 Oligozoospermia  
 Azoospermia  
 ↑ DFI  
 ↓ Semen volume

**Hormonal**  
 ↑ Estrogen  
 ↓ Testosterone  
 ↑ Insulin  
 ↑ Leptin



# IMPACT DE LA PERTE DU POIDS (1)



- Très peu de données dans la littérature
- Amaigrissement par régime et/ou exercice
  - Normalisation du bilan hormonal [Kaukua et al., 2003](#); [Niskanen et al., 2004](#); [Hakonsen et al., 2011](#)
  - Paramètres spermatiques ? 43 hommes obèses (IMC = 33-61), 14 semaines augmentation significative du NTS  
[Hakonsen et al., 2011](#)

	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5	
	basal	après régime	basal	après régime	basal	après régime	basal	après régime	basal	après régime
<b>Anthropométrie</b>										
âge (années)	30		29		33		28		27	
taille (m)	1,86		1,82		1,89		1,73		1,88	
poids (kg)	87,5	86,2	93,7	87,7	160,6	146,7	79,5	78,4	96,2	94,7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,3	24,9	28,3	26,5	44,9	41,1	26,6	26,2	27,2	26,8
tour de taille (cm)	103	90	90	89	142	121	83	80	96	94
graisse viscérale	6	3	4	3	26	13	6	3	7	5
<b>Paramètres spermatiques</b>										
numération (M)	28,4	16,9	76,2	31,9	35,6	87	74	199,6	29	176,6
mobilité (%)	40	40	30	30	8	10	40	25	25	45
morphologie (%)	31	27	14	15	11	21	26	19	7	14
fragmentation ADN (%)	31	9,5	66	26,3	25	1,7	43	24	47	18

Faure et al., soumis

## IMPACT DE LA PERTE DU POIDS (2)



### - Amaigrissement par **chirurgie bariatrique**

- Normalisation du bilan hormonal [Bastounis et al., 1998](#); [Hammoud et al., 2009](#)

- Paramètres spermatiques et fertilité ?

Auteur, année	Population étudiée	n	Type de chirurgie	Résultats principaux
Di Frega <i>et al.</i> , 2006	Hommes de couples antérieurement fertiles, devenus infertiles	6	By-pass	Azoospermie secondaire (blocage méiotique à la biopsie testiculaire) Absence de réversibilité à 3 ans
Sermondade <i>et al.</i> , 2012	Hommes de couples infertiles	3	By-pass (n=2) ou sleeve gastrectomy (n=1)	Altération majeure des paramètres spermatiques Réversibilité pour un cas après 2 ans, tendance à la réversibilité pour un cas après 15 mois
Lazaros <i>et al.</i> , 2012	Hommes de couples infertiles	2	By-pass	Altération majeure des paramètres spermatiques Absence de réversibilité à 12-18 mois
Reis <i>et al.</i> , 2012	Hommes de fertilité inconnue	10	By-pass	Pas de modification des paramètres spermatiques à 4 et 24 mois

- Conséquences différentes selon le **type de chirurgie?** selon les **paramètres spermatiques initiaux?**

- **Autoconservation** des spermatozoïdes (CECOS)

➡ **BARIASPERME**

# Réseau ALIFERT « NUTRITION - FERTILITE »

Département Hospitalo Universitaire

Region Ile-de-France



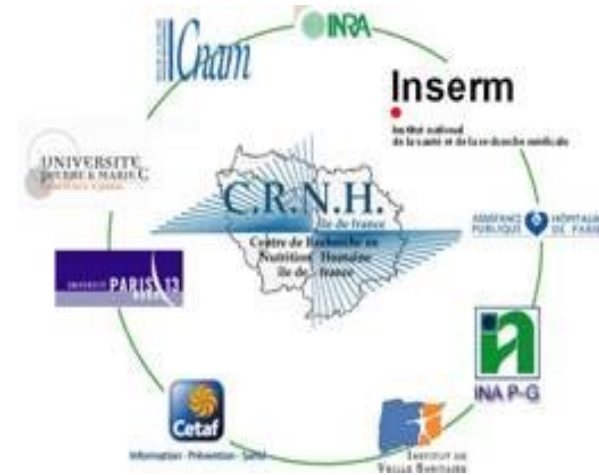
Obesity and its complications:

Improving phenotyping, care and prevention in adults

AP-HP UNIVERSITY HOSPITALS PARIS-SEINE-SAINT-DENIS

PRES UNIVERSITY SORBONNE PARIS CITE

INSERM INRA CNRS CNAM

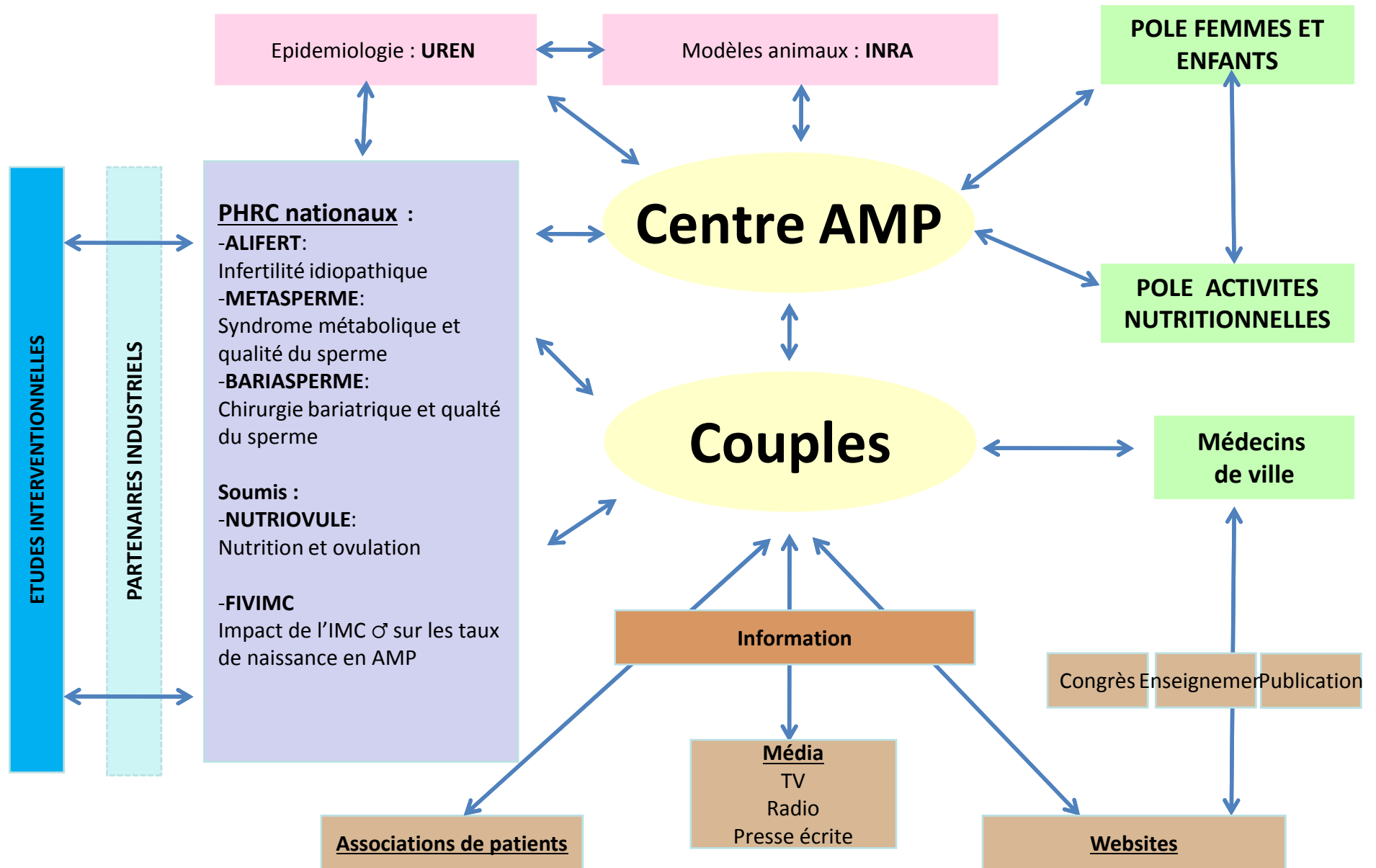


**CLINICIENS/BIOLOGISTES**  
 Reproduction  
 Gynécologie - Obstétrique /Sages-femmes  
 Pédiatrie, Néonatalogie ....  
 Endocrinologie- Diabétologie-Nutrition /  
 Diététiciennes  
 Chirurgie bariatrique  
 Addictologie, Psychiatrie



[www.alifert.fr](http://www.alifert.fr)

# Maison Obésité Médecine Réproduction 93





# IN UTERO

Conséquence des comportements périconceptionnels  
sur la petite enfance jusqu'à l'adolescence

## LES ADULTES DE DEMAIN, FERTILITE ET ENVIRONNEMENT

### ORIGINE DÉVELOPPEMENTALE DE LA SANTÉ ET DES MALADIES (DOHAD) ET ÉPIGÉNÉTIQUE

modérateur T Harvey

09H30 : Dimorphisme sexuel

*Claudine Junien, UVSQ, Inra, Jouy-en-Josas*

09h50 : Le petit poids de naissance, RCIU : nouveautés

*Didier Vieau, UFR biologie, Lille*

*J Michel Hascoet, Néonatalogiste Nancy*

10h45 : pause

11h 00 : Devenir des enfants issus de PMA

*Yves Le Bouc, Trousseau, Paris*

*Hélène Péjoan, pédiatre, Neuilly*

11h45 : Allaitement maternel et DOHAD :

*Madia Charlier; INRA Jouy*

*Dominique Turck, pédiatre, Lille*

12h 15 : Synthèse et table ronde



<http://www.in-utero.fr>

### LES ADULTES DE DEMAIN

modérateur C Junien

14h00 : Toxiques et polluants : perturbateurs endocriniens

chez la femelle : *Corinne Cotinot, Inra, Jouy-en-josas*

chez le mâle : *Florence Eustache, centre AMP, CECOS,*

*Jean Verdier, Bondy*

14h50 : Ados et Déviances : *Tabac, Alcool, Carences*

*Rachel Levy, centre AMP, CECOS, Jean Verdier, Bondy*

*Marion Adler : Hopital Antoine Béchère CLAMART*

*Thierry Harvey, gynécologue Les Diaconesses, Paris*

16h00 : pause

16h 15 : Contraception et adolescence :

*Carine Davitian, gynécologue, Bichat, Paris*

16h 30 Visite périconceptionnelle :

*Nathalie Baunot, sage femme Réseau Périnat Nord*

*Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, Colombes*

*Pascale Chavatte-Palmer, Inra, jouy-en-josas*

*Christine Van Egroo, nutritionniste, Sèvres*

17h30 : Synthèse et table ronde

Vendredi 12 octobre 2012

Ministère de la Santé  
14 avenue Duquesne  
75007 Paris







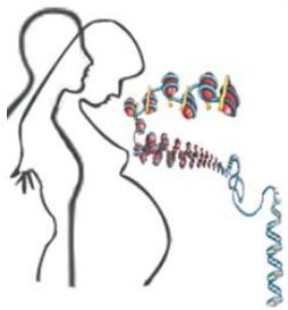
Société Francophone  
pour la recherche et l'éducation  
sur les Origines Développementales,  
Environnementales et Epigénétiques  
de la Santé et des Maladies

# SF-DOHaD

## Colloque Fondateur

Recherche Education Communication

Aviesan, Inra, Inserm, Cnrs, IP LaSalle-Beauvais



### Organisation et structure

Conférences "état de l'art"  
Conférences et communications sur abstracts  
Think Tank  
Débat Science-Société

8-9 Novembre 2012  
Cnrs, PARIS

## Objectifs

Une question majeure de santé publique largement sous-estimée

Recenser les acteurs et structurer les besoins de la recherche en France

Eclairer et Impliquer les instances de financement de la recherche, les professionnels de santé, l'agroalimentaire

Renforcer les liens entre recherche fondamentale et recherche clinique

Organiser l'éducation, la communication:  
enseignants, médias, public

Association loi de 1901 W923002509.  
N° SIRET 750 475 311 00015

<b>Bureau:</b>	<b>Conseil d'administration:</b>
Pr. C. Junien (Président)	Pr. R.L. Levy
Dr M.A. Charles (Secrétaire)	Pr. D. Darmaun
Dr. L. Abdennebi-Najar (Trésorier)	Dr. C. Delpierre
Dr. A. Gabory	Dr. A.M. Nuyt (Canada)
Pr. U. Siméoni	Pr. P. Deruelle
Dr. P. Chavatte-Palmer	Pr. D. Sertejn (Belgique)
Dr. A. Chango	Pr. D. Vieau,
Pr. A. Vambergue	Dr. I. Luron
Pr. L. Storme	Dr. J. Lepeule

Téléphone  
33(0)1 45 59 50 58  
(Secrétariat M.A. Charles)

8-9 Novembre 2012  
Cnrs, PARIS

# SF-DOHaD

Colloque Fondateur  
Recherche Education Communication

### Informations générales

#### Comment s'inscrire?

Formulaire d'inscription + Chèque, Carte ou Virement bancaire

#### Tarifs:

Non affilié	euro 180,00
Affilié	euro 150,00
Etudiant non affilié	euro 65,00
Etudiant affilié	euro 50,00

#### Adresse postale:

IP LaSalle Beauvais 19, rue Pierre Waguet BP 30313 F-60026 Beauvais cedex  
[www.sf-dohad.fr](http://www.sf-dohad.fr)  
[sf-dohad@jouy.inra.fr](mailto:sf-dohad@jouy.inra.fr)  
[claudine.junien@jouy.inra.fr](mailto:claudine.junien@jouy.inra.fr)  
[latifa.najar@lasalle-beauvais.fr](mailto:latifa.najar@lasalle-beauvais.fr)

#### Date limite 1<sup>er</sup> juillet 2012:

inscription (dans la limite des places disponibles (220 places)  
et soumission des abstracts.

#### ORGANIZING SECRETARIAT



MCA Events Srl Tel. +39 02 34934404  
Via A. Binda, 34 Fax +39 02 34934397  
20143 MILAN (Italy) E-mail: [info@mcaevents.org](mailto:info@mcaevents.org)

[www.mcaevents.org](http://www.mcaevents.org)