

Mars 2024



Nutrition et fertilité : focus sur l'homme

Charlotte Dupont



Journée des Techniciens et Biologistes en AMP

L'infertilité masculine

- **Infertilité:** problème de santé public mondial
- **Infertilité masculine:**
 - Facteur masculin dans 40% à 50% des cas
 - Différentes causes et facteurs de risque peuvent contribuer à l'augmentation de l'incidence de l'infertilité masculine

Agarwal A, et al. Lancet 2021

Global infertility prevalence estimates

2022 global infertility prevalence estimates are:



17.5%

Estimated lifetime prevalence of infertility
(95% confidence interval: 15.0, 20.3).

Lifetime prevalence is defined as the proportion of a population who have ever experienced infertility in their life.



12.6%

Estimated period prevalence of infertility
(95% confidence interval: 10.7, 14.6).

Period prevalence is defined as the proportion of a population with infertility at a given point or interval in time, which may be current or in the past.

WHO, 2023

Déclin de la fertilité masculine

PLANÈTE

Le déclin de la fertilité masculine est mondial et s'accélère

La pollution et les modes de vie sont à l'origine d'une chute accélérée de la concentration des spermatozoïdes chez l'homme. Ce déclin est désormais observé dans le monde entier, indique une méta-analyse publiée mardi 15 novembre.

Par Stéphane Foucart

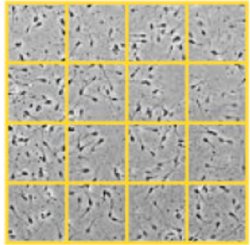
Le Monde



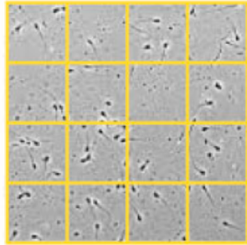
Déclin des paramètres spermatisques

GRAPHICAL ABSTRACT

Sperm count is declining at an accelerated pace globally



101 mill/ml
(1973)

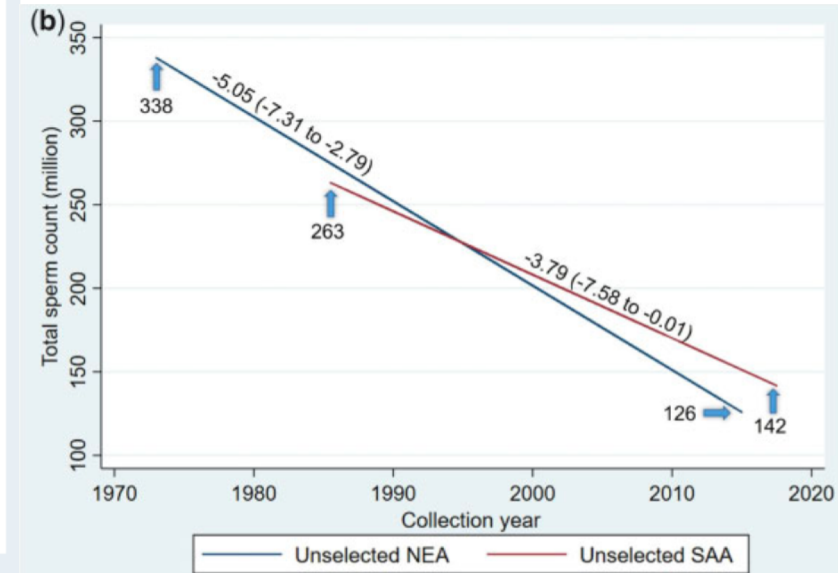


49 mill/ml
(2018)



Sperm count is declining at an accelerated pace globally.

- Déclin de la numération spermatisque sur tous les continents
- Accélération de la chute au 21^{ème} siècle



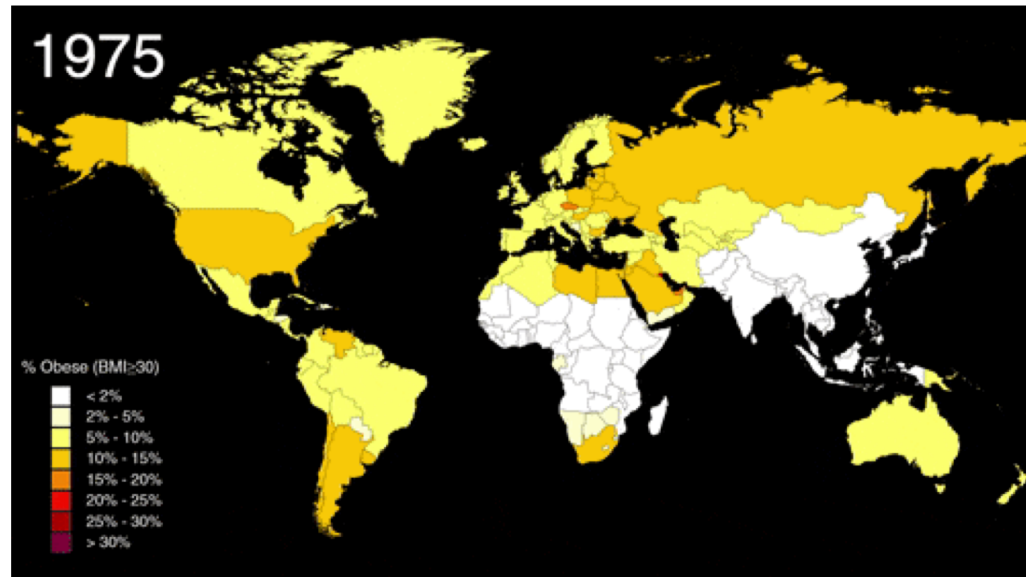
Méta-analyse : 288 études

Lévine, 2022 HRU

Skakkebak, 2021 Nature Review endocrinology

Journée des Techniciens et Biologistes en AMP

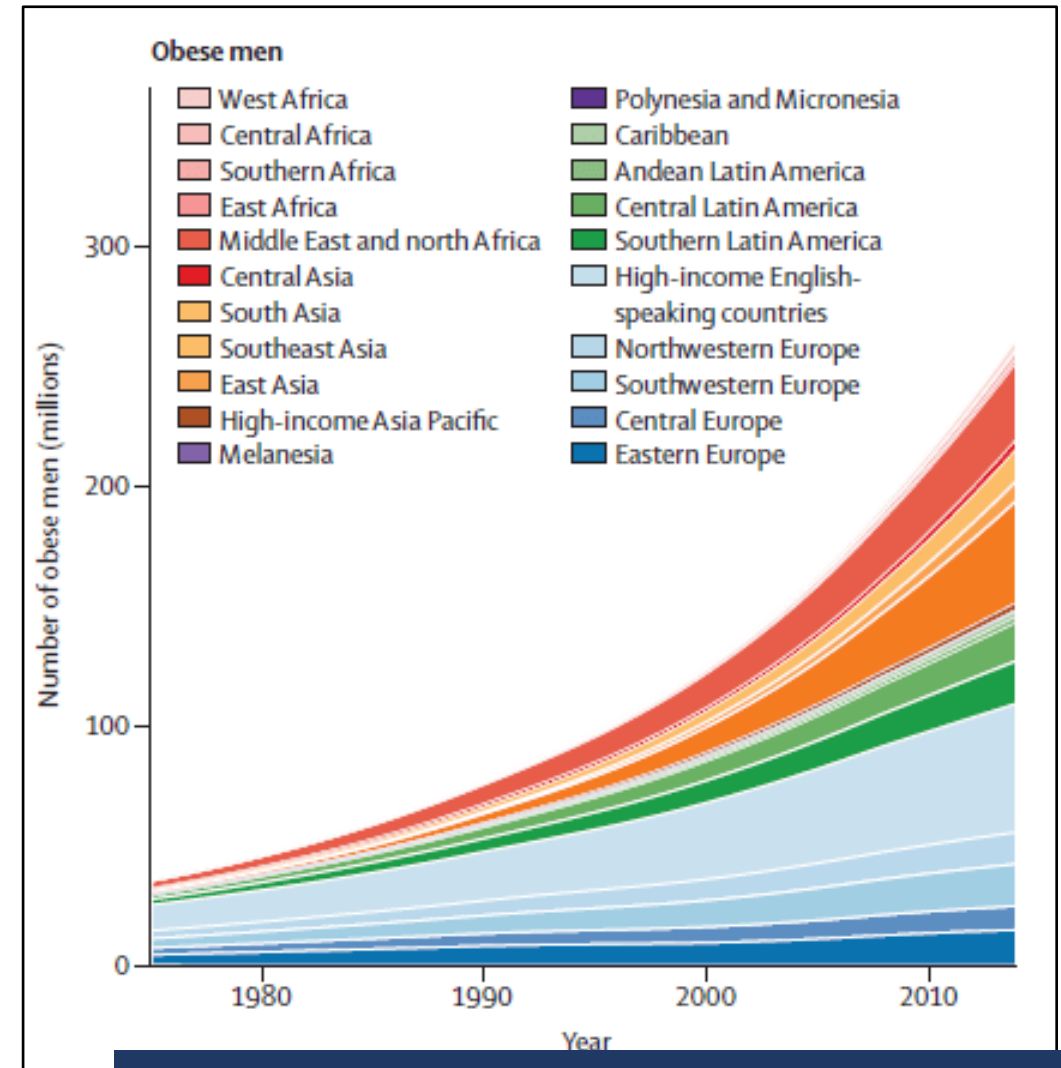
Forte progression de l'obésité au niveau mondial



<http://metrocosm.com/map-world-obesity/>

Entre 1975 et 2014, l'obésité mondiale aurait augmentée de **3,2 % à 10,8 %** chez les hommes et de **6,4 % à 14,9 %** chez les femmes.

Aujourd'hui : **641 millions d'adultes obèses**

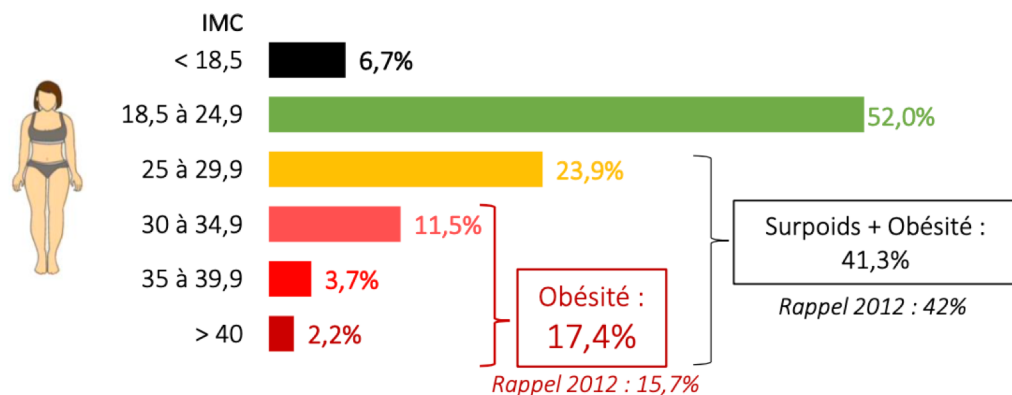
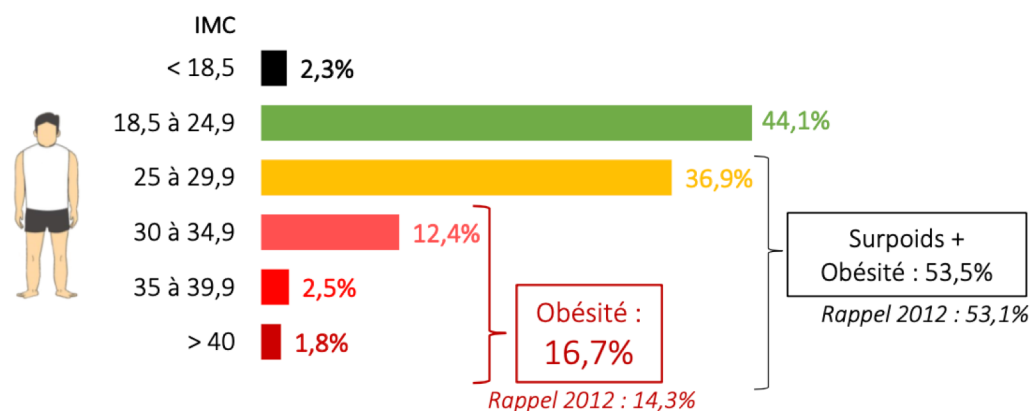


Journée des Techniciens et Biologistes en AMP

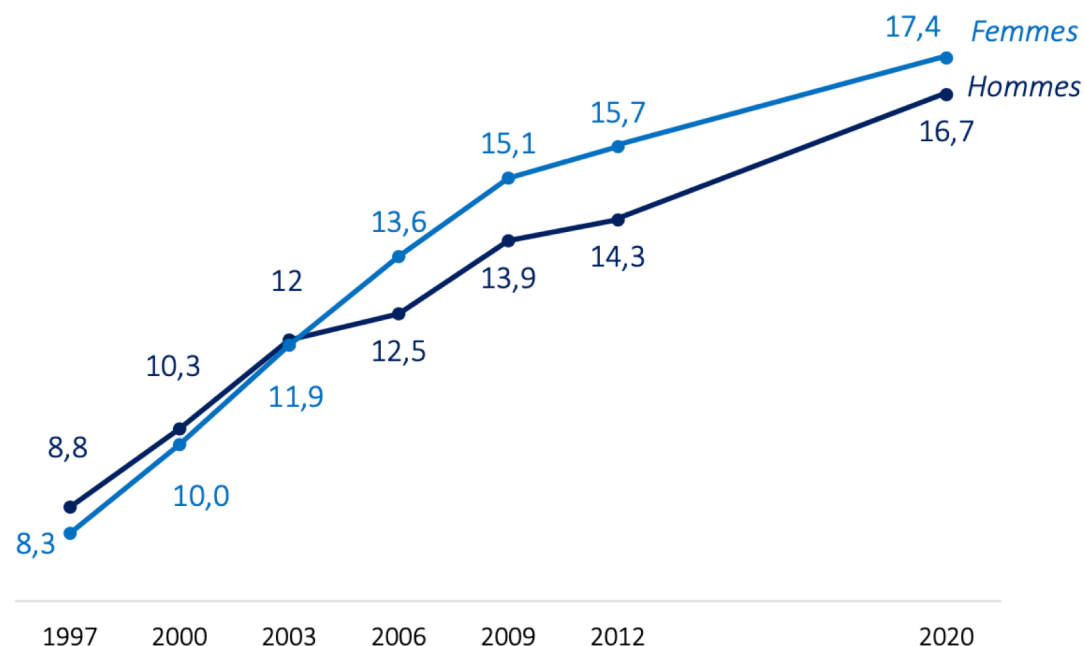
Forte progression de l'obésité en France

Prévalence de l'obésité selon le sexe

OBEPI 2020



Evolution de la prévalence de l'obésité
selon le sexe





Impact du poids de l'homme sur la fertilité du couple



Grandes études épidémiologiques : relation dose-réponse entre l'IMC ♂ et l'hypofertilité du couple

- 1,329 couples, OR surpoids et obésité = **1.12**

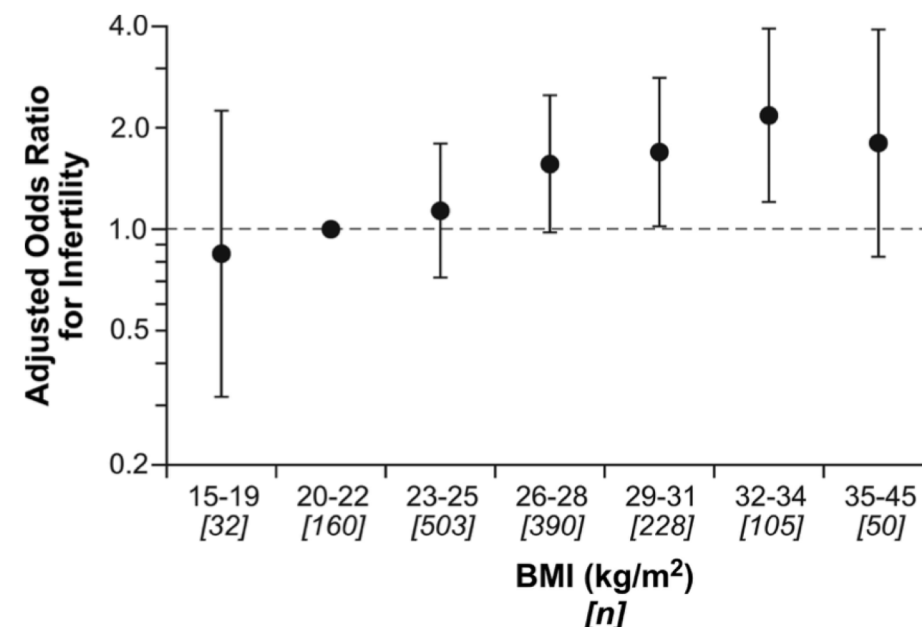
Sallmen et al. 2006, Epidemiology

- 49,957 couples, OR surpoids et obésité = **1.15** et **1.49**

Ramlau-Hansen et al. 2007, HR

- 26,303 couples, OR surpoids et obésité = **1.20** et **1.36**

Nguyen et al., 2007 HR



Sallmen et al. 2006, Epidemiology



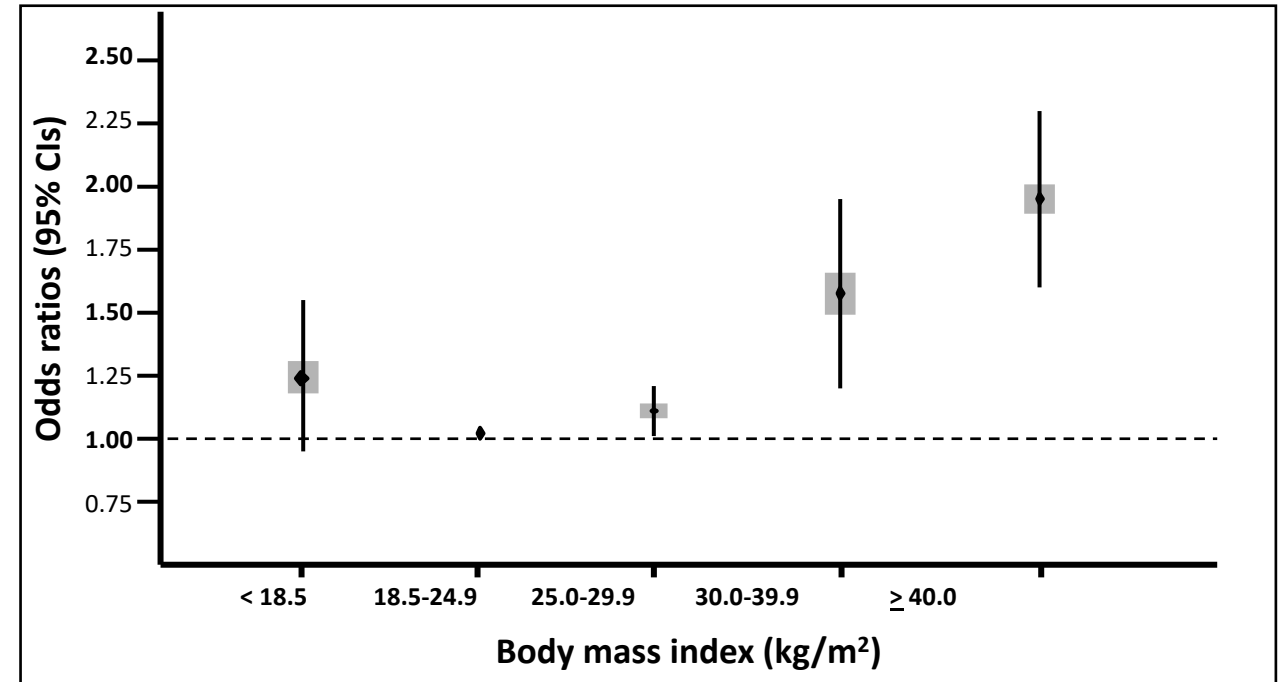
Poids de l'homme et paramètres spermatiques



- 21 études
- 13077 hommes
- données individuelles agrégées

Courbe en « J » entre l'IMC et le risque de présenter une diminution du nombre de spermatozoïdes

Sermondade et al., *Archives of Internal Medicine*, 2012
Sermondade et al., *HRU Update*, 2013

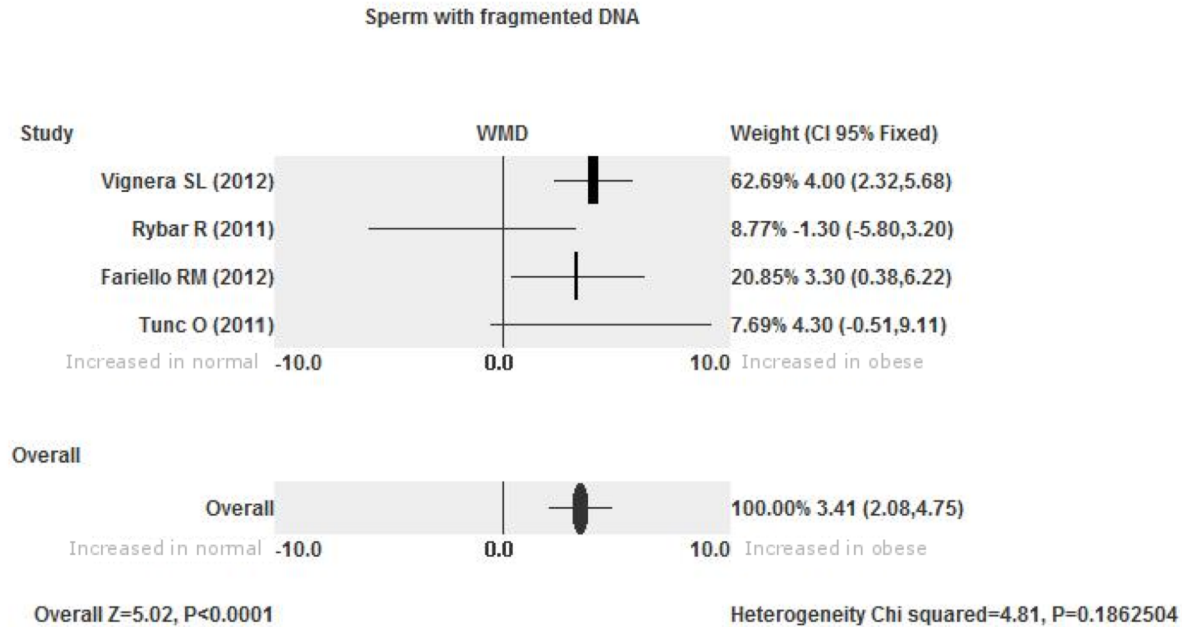
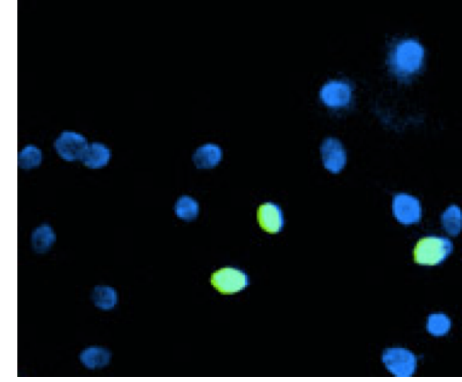


Le surpoids et l'obésité, associés à :

- altération des paramètres spermatiques
- prévalence accrue de l'azoospermie ou de l'oligozoospermie

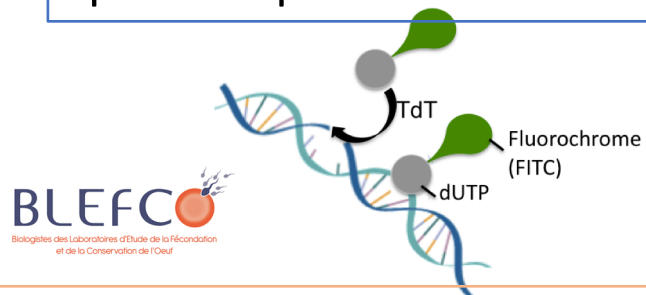
Leisgang, 2021 *Andrologia*
Bieniek, 2016 FS
Belloc, 2014 FS

Obésité et fragmentation de l'ADN spermatique

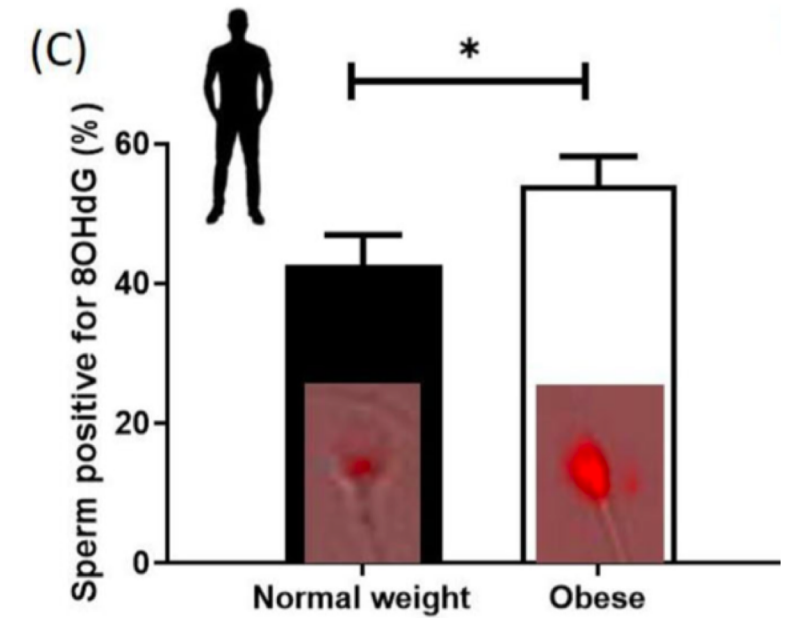


Cambell, 2015 RBMO

Augmentation du risque de fragmentation de l'ADN spermatique chez les hommes obèses



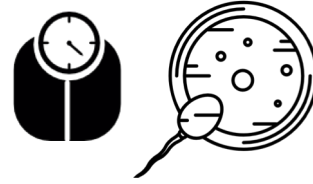
Dupont, 2013 AJA
Chavarro, 2010 FS...



Peel, 2023 Andrology

Augmentation du stress oxydant dans les spermatozoïdes des hommes obèses

Poids de l'homme et issues en AMP : FIV / ICSI



IMC ♂ augmenté :

Diminution des taux de **grossesses cliniques** en FIV /ICSI

Diminution des taux de **naissances vivantes** en FIV /ICSI

Grossesse (OR 0.78, 95% CI 0.63 to 0.98, $P = 0.03$)
Naissance vivante (OR 0.88, 95% CI 0.82 to 0.95, $P = 0.001$) par cycle FIV–ICSI

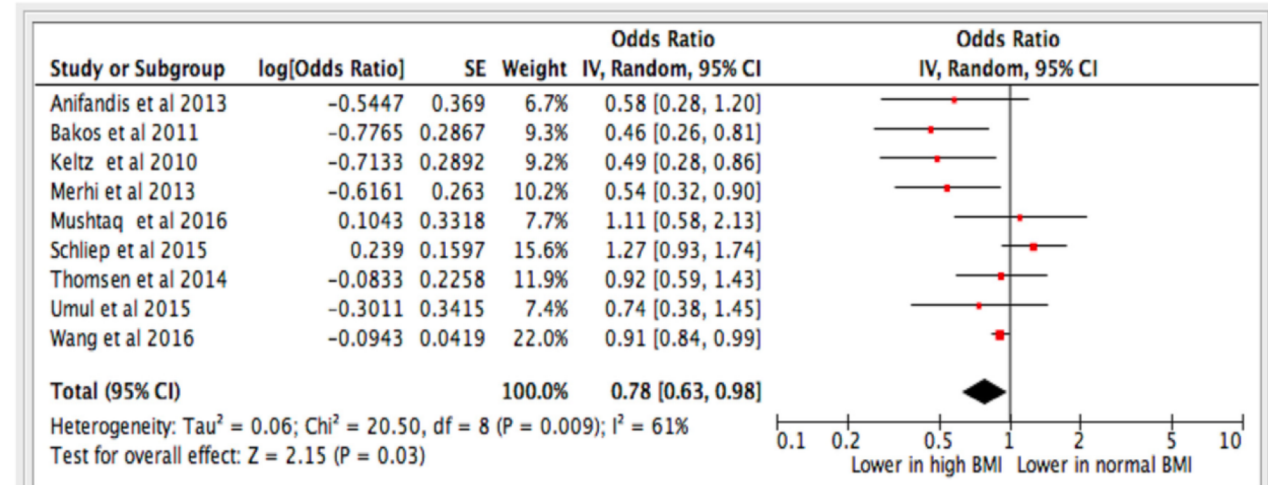


Figure 2 – Meta-analysis of the effect of high male body mass index on clinical pregnancy rate in assisted reproduction techniques

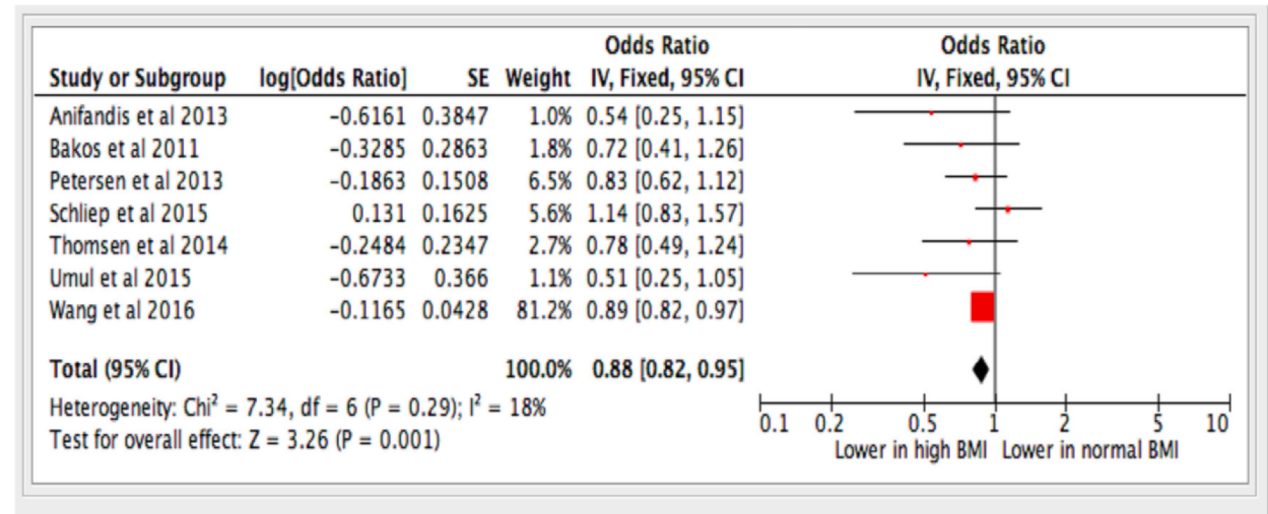
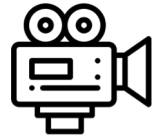
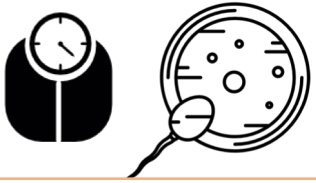


Figure 3 – Meta-analysis of the effect of high male body mass index on live birth rate in assisted reproduction techniques.

Impact du poids de l'homme sur le développement embryonnaire



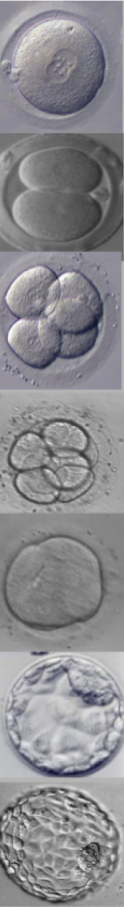
- **↑ IMC ♂** : associé à un développement embryonnaire plus rapide au cours des premières divisions de clivage.
- **↑ IMC ♂** : associé à un taux de fécondation réduit lors d'une FIV/ICSI.

Hoek, 2021 Andrology

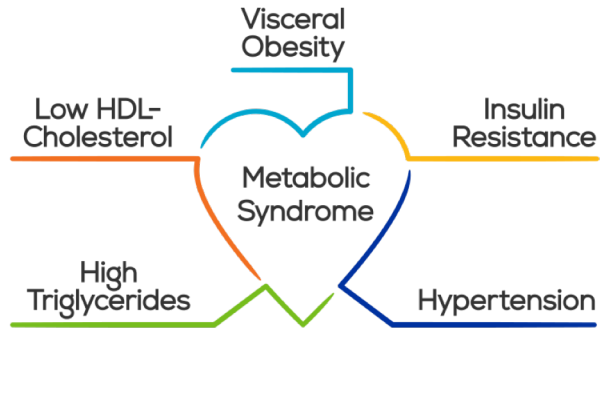
- **↑ IMC ♂** : Altérations des marques épigénétique des spermatozoïdes (méthylation de l'ADN, constitution de la chromatine)
- L'altération de l'épigénétique des spermatozoïdes peut affecter les divisions de clivage jusqu'au stade de 4 cellules.



Soubry, 2016 Clin epigenetics
Tesarik, 2005 RBMO



Syndrome métabolique, obésité abdominale et infertilité



Syndrome métabolique et obésité abdominale:

- Altération des fonctions gonadiques
- Altération de la qualité ovocytaire
- Risque de fausses couches augmenté
- Diminution des chances de grossesse en AMP

Michalakakis, 2013 Metabolism; Pasquali, 2006 RBM online, Purcell 2011 J Assist Reprod Genet



- Syndrome métabolique ♂ : Augmentation du risque d'infertilité idiopathique

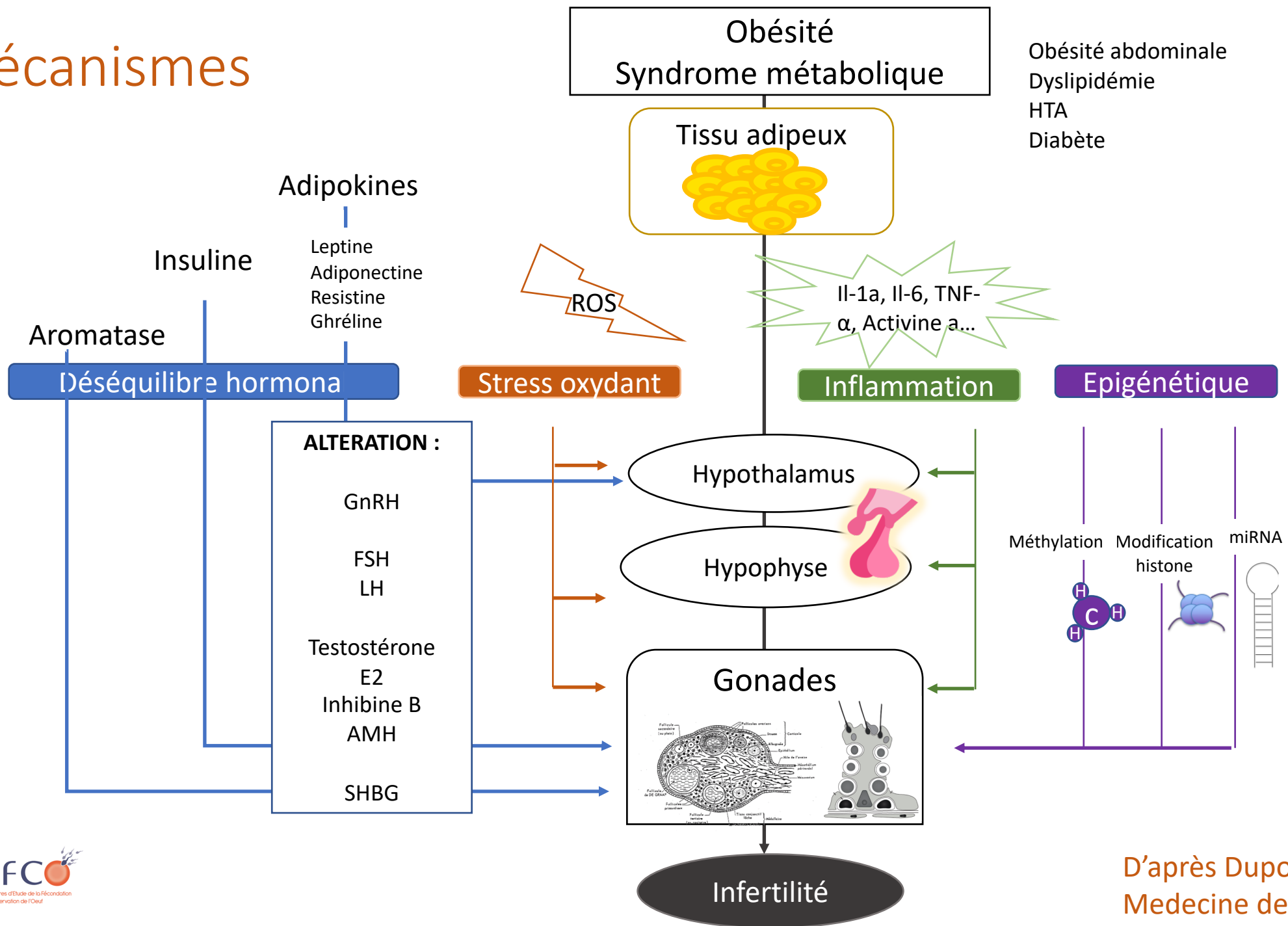
	Subtile (n=96)	Fertile (n=100)	p
Metabolic syndrome (% CI)	17.9 [10.0, 25.7]	6.1±[1.3, 10.8]	0.0115

ETUDE  ALIFERT (Dupont et al., 2019 BACA)

- Impact négatif du syndrome métabolique et de l'obésité abdominale sur les paramètres spermatiques

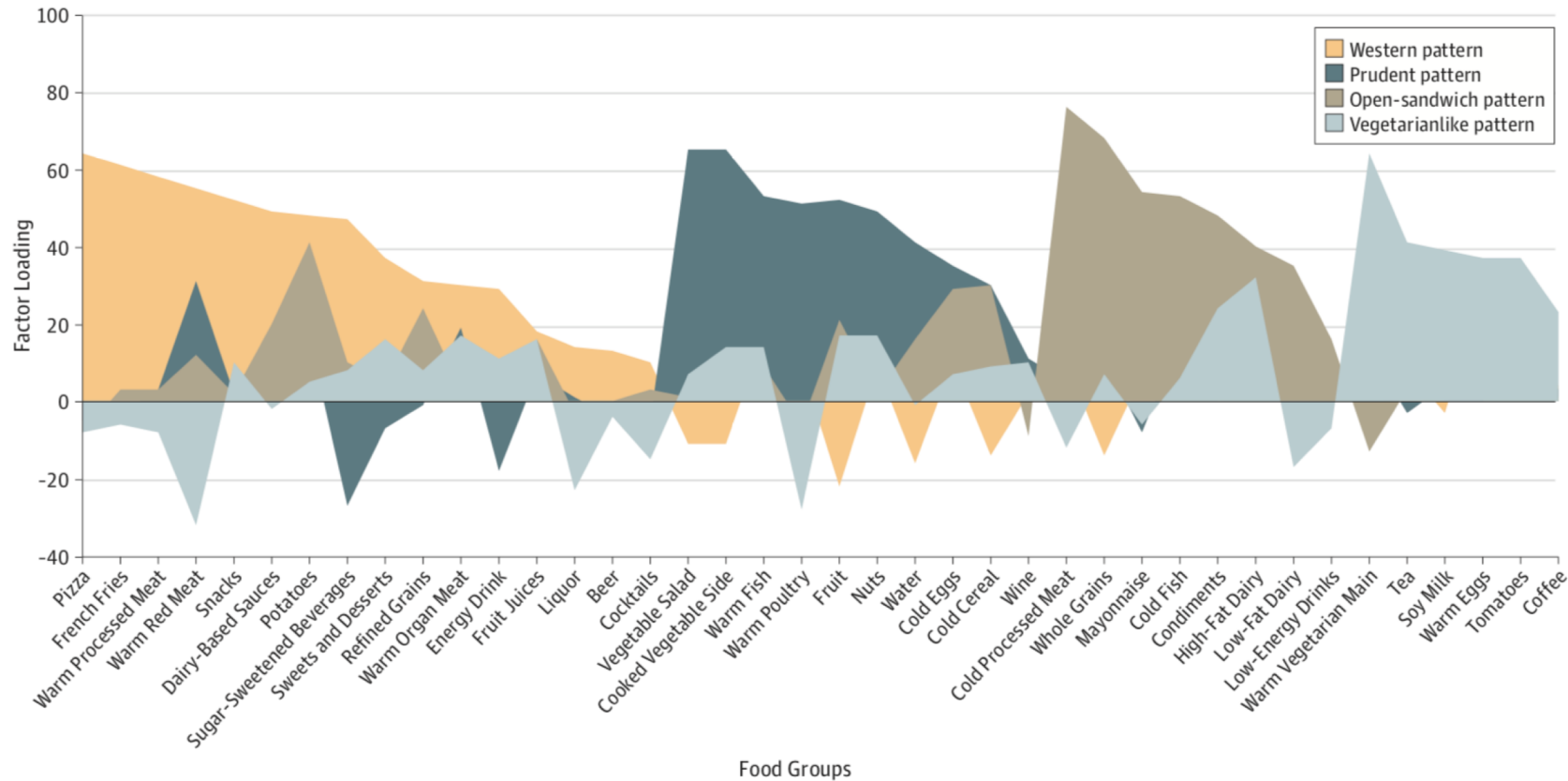
Ventimiglia, 2016 AJA, Pilatz 2017 Andrology, Leisgang 2016... (Pour Revue, Dupont 2018 Medecine de la reproduction)

Mécanismes



Comportement alimentaire et paramètres spermatiques

Food Group Factor Loadings for Dietary Patterns Identified From Food-Frequency Questionnaire Data



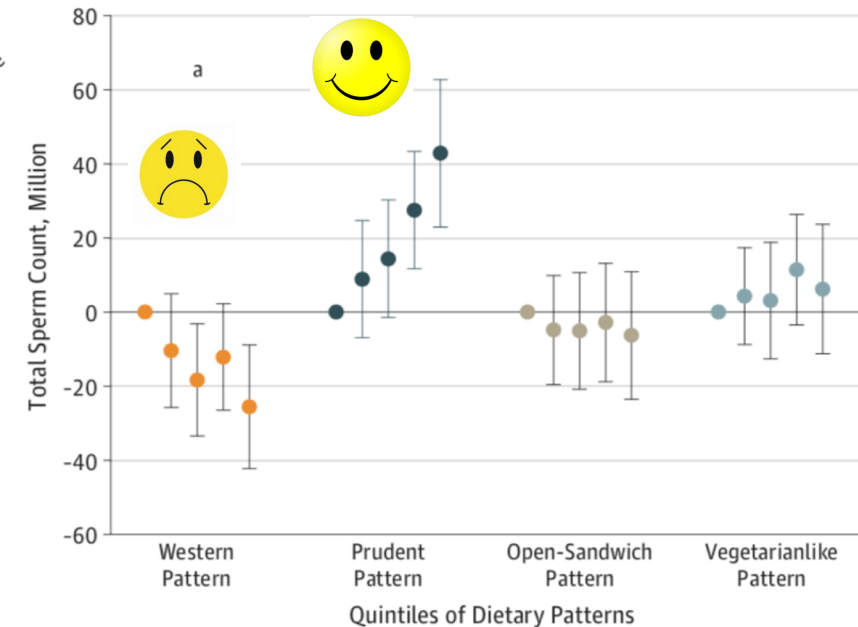
Nassan, 2020 JAMA open

2935 hommes

→ Comportements alimentaires classés en 4 groupes :

- Occidental
- Prudent
- Sandwich
- Végétarien

B Total sperm count

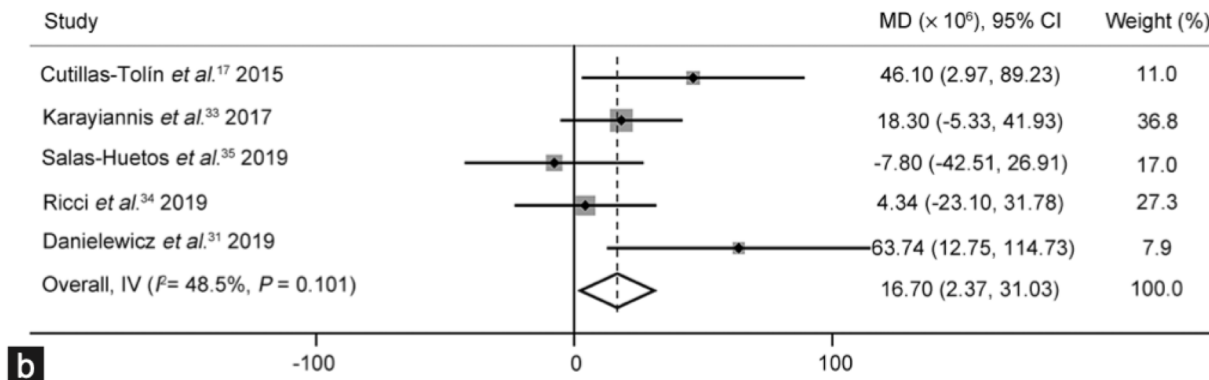


Comportement alimentaire et paramètres spermatiques

Méta-analyse : six études, 1244 sujets

Alimentation saine vs Alimentation déséquilibrée

Augmentation significative du nombre total de spermatozoïdes (MD = 16.70×10^6 , 95% CI: 2.37×10^6 – 31.03×10^6 ; $P < 0.05$),



The effects of healthy dietary pattern on semen quality. The forest plots of **(b)** total sperm count. MD: mean difference; CI: confidence interval; IV: Inverse-variance.

Cao, 2022 AJA



L'adhésion des hommes à un régime alimentaire sain pourrait améliorer la qualité du spermatique et la fertilité

Salas-Huetos, 2017 HRU

Comportement alimentaire et paramètres spermatiques

Régime alimentaire **équilibré**, riche en certains **nutriments** et en **oméga-3**, associés à de meilleurs paramètres spermatique

Association positive entre les apports alimentaires en **nutriments antioxydants** et **le nombre total de spermatozoïdes mobiles** (cryptoxanthin (p= 0.03), vitamin C (p= 0.04), lycopene (p= 0.03) and b-carotene (p=0.04))

Minguez-Alarcon, 2012 HR

Consommation en **omega-3** corrélées positivement à la **concentration, numération et mobilité spermatique**

Salas-Huetos, 2022 Am J Obstet



antioxydants : vitamin E, vitamin C, β -carotene, selenium, zinc, cryptoxanthin and lycopene

other vitamins: vitamin D

omega-3 fatty acids

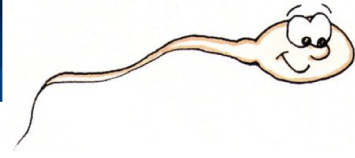
Salas-Huetos, 2017 HRU

A collage of healthy food items including a head of broccoli, a cob of corn, three red bell peppers, a whole grapefruit, a sliced grapefruit, and lemons with green leaves.



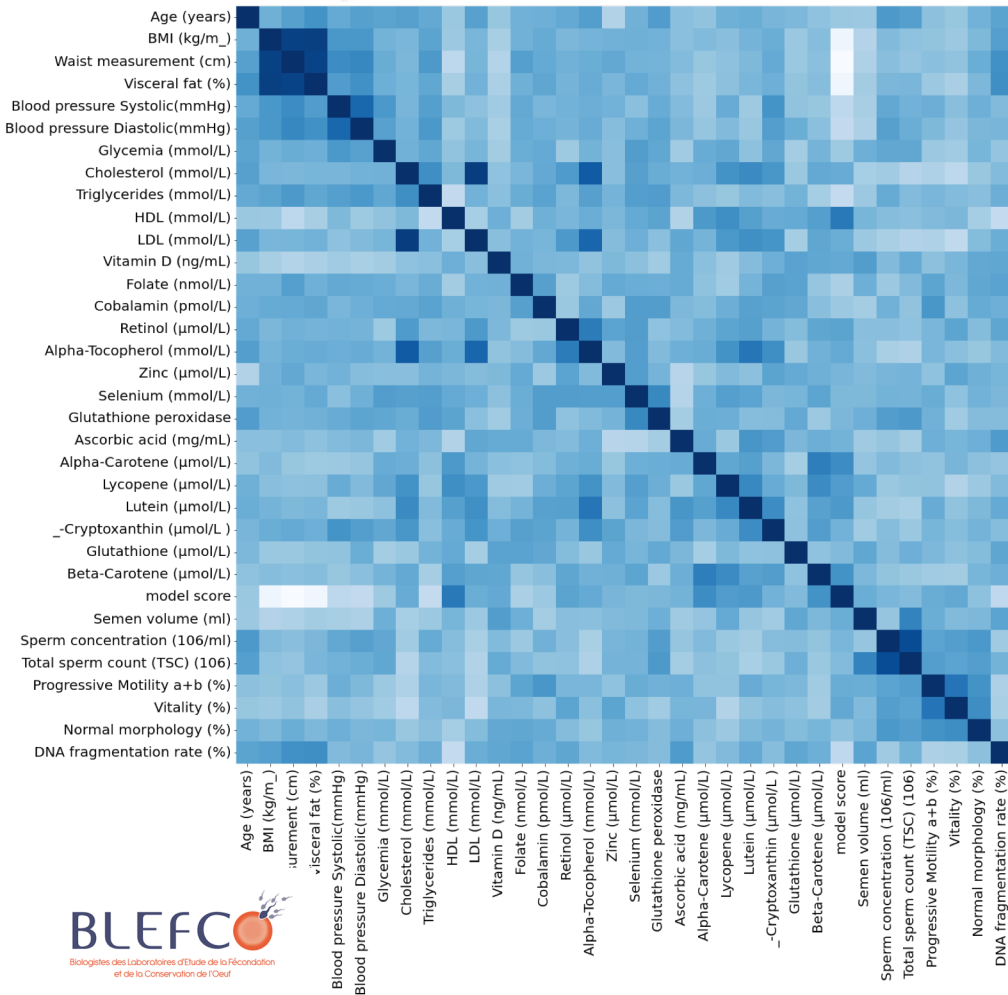
INTELLIGENCE
ARTIFICIELLE

Score d'infertilité et paramètres spermatisques



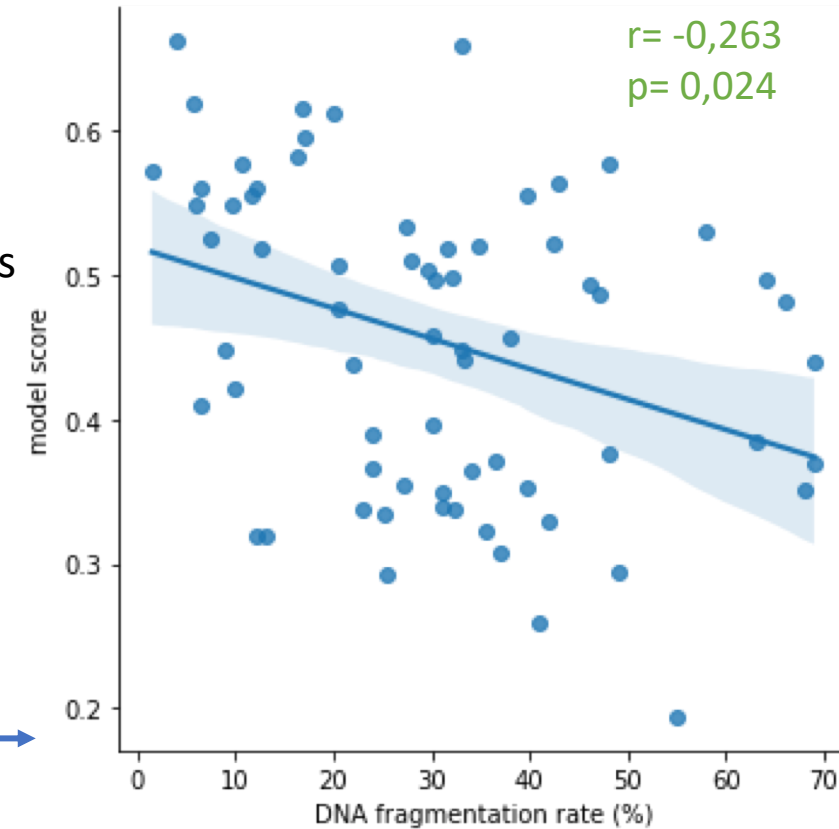
→ Modèle de **ML** permettant de calculer un **score** allant de 0 à 1 fournissant une évaluation globale de l'influence des marqueurs anthropométriques, métaboliques et nutritionnels sur les **paramètres spermatisques**.

ETUDE  ALIFERT



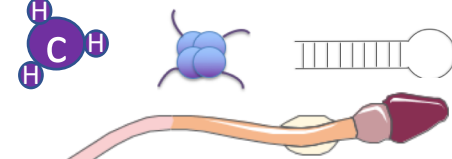
Corrélation significative de certains désordres anthropométriques, métaboliques, nutritionnels sur certains paramètres spermatisques

Corrélation significative entre le « score » et la fragmentation de l'ADN spermatique



Bachelot et al, AJA in press

Nutrition ♂ et méthylation de l'ADN spermatique



Méthylation des régions régulatrices soumises à empreintes des spermatozoïdes en fonction de la qualité de l'alimentation (**régime équilibré** (riches en vitamines et en fibres) vs **déséquilibré** ("fast food"))

N= 67 hommes

- Consommation +++ frites : risque plus élevé de méthylation des spz sur le site MEG3-IG CpG4 (OR=1,073, 95%CI : 1,035-1,112)
- Consommation +++ légumes : risque plus faible de méthylation de l'ADN sur le site NNAT CpG3 (OR=0,941, 95%CI : 0,914-0,968).

TABLE 6 | Associations between diet and the mean DNA methylation level at imprinted genes.

Food item	Gene	Associations	Adjusted for age, BMI and patient status	
Pizza	IGF2	β (SE; p)	+0.032	(0.015; 0.036)
		OR (95%CI)	1.032	(1.002 - 1.064)
Fries	IGF2	β (SE; p)	+0.053	(0.024; 0.033)
		OR (95%CI)	1.054	(1.005 - 1.106)
	MEG3-IG	β (SE; p)	+0.019	(0.010; 0.048)
		OR (95%CI)	1.019	(1.000 - 1.039)
Vegetables	NNAT	β (SE; p)	-0.026	(0.011; 0.029)
		OR (95%CI)	0.974	(0.952 - 0.997)

The mean of the CpGs for each of the 12 DMRs were considered (TIEGER data, $n = 67$). Beta regression models were fitted for each DMR. Results are shown if models were significant ($p < 0.05$). Beta-coefficients are provided in log-scale. The estimated Odds ratios (ORs) represent the odds that DNA methylation deviates from the mean given one additional portion of food has been consumed in one week. All associations remained significant after reducing the potential influence of outliers.

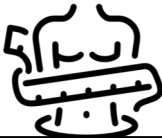
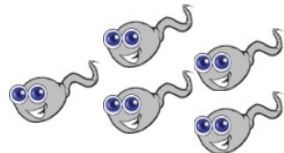
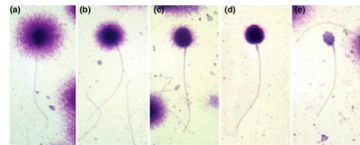
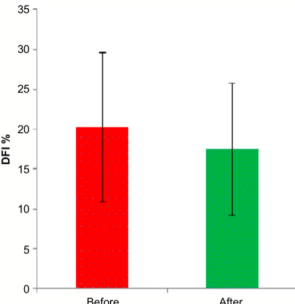
Soubry, 2021 Front Endocrinol

Habitudes alimentaires → Epigenetique



Santé des enfants?

Impact de la perte de poids sur les fonctions de reproduction ♂

	Régime +/- activité physique						
Bilan hormonal	Normalisation Kaukua, 2003 Obes Res; Niskanen, 2004 Diabetes Obes Metab, Hakonsen, 2011 Reprod Health 						
Paramètres spermatiques 	Amélioration de la numération 43 ♂ (IMC = 33-61) 14 semaines de régime Hakonsen, 2011 Reprod Health  Augmentation du volume, amélioration de la numération, mobilité et morphologie Programme d'exercice intensif quotidien de 6 mois --> perte de poids Rafiee, 2016 Sexual dysfunction and infertility						
Sperm DNA fragmentation 	Diminution de la fragmentation de l'ADN spermatique 86 ♂ (IMC >25) 3 mois de régime Mir, 2018 Andrologia  <table border="1"><caption>Data from Figure 2: DFI measured by SCDt before and after weight loss</caption><thead><tr><th>Condition</th><th>DFI (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Before</td><td>20</td></tr><tr><td>After</td><td>17.5</td></tr></tbody></table> FIGURE 2 DFI measured by SCDt before and after weight loss. Values expressed as mean ± SD. *p< 0.05, **p<0.01	Condition	DFI (%)	Before	20	After	17.5
Condition	DFI (%)						
Before	20						
After	17.5						

Impact de la perte de poids sur les fonctions de reproduction ♂

- 56 hommes : IMC 37 +/- 2.8 kg/m² → perte de poids 16.5 +/- kg

→ **Régime pauvre en calorie induisant une perte de poids:** Amélioration concentration et numération sp.

→ Maintien à un an, si maintien perte de poids

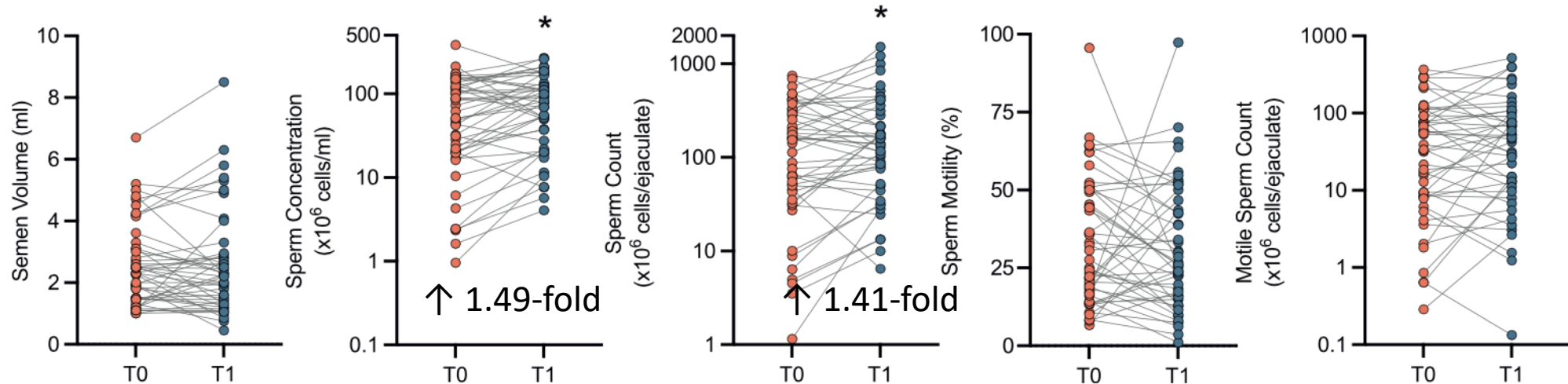
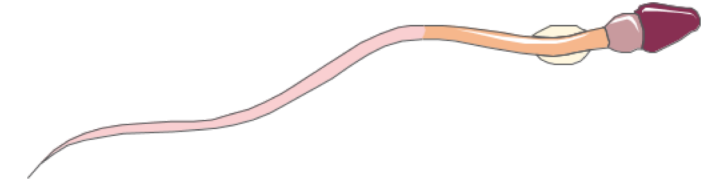
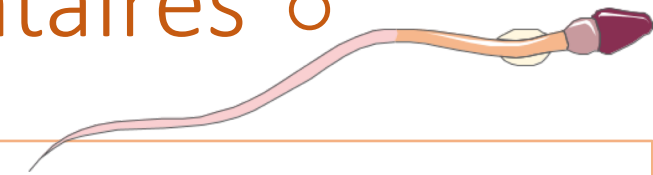


Figure 2. Effect of weight loss on semen parameters. Difference in semen parameters before (T0), and after an 8-week low-calorie diet-induced weight loss (T1) in men with obesity (n = 47). Differences between groups were calculated with Student's *t*-test. **P* < 0.05 versus T0.

Changements dans les habitudes alimentaires ♂



Essai contrôlé randomisé

Jeunes hommes en bonne santé : **intervention sur le mode de vie basée sur l'alimentation et l'activité physique** (4 mois)

263 hommes 137 dans le groupe d'intervention et 126 dans le groupe de contrôle.

Concentration, motilité et morphologie spermatique: amélioration dans le groupe d'intervention mais diminution dans le groupe de contrôle ($p < 0,05$ entre les deux groupes à t4).

Capacité antioxydante totale : augmentée dans le groupe d'intervention mais diminuée dans le groupe de contrôle.

Montano, 2022 European Urology Focus



Controverses

245 hommes infertiles

Etude de cohorte

Association inverse entre l'adhésion des hommes à un régime alimentaire équilibré et un taux de fécondation plus faible.

Pas d'association entre l'adhésion des hommes à un régime alimentaire équilibré et :

- Implantation embryonnaire
- Grossesses cliniques
- Naissances vivantes
- Paramètres spermatiques

Modèle multivarié ajusté

Questionnaires

Biais?

Salas Huetos, 2022 FS



Modification du comportement alimentaire

2016 – 2018 → Développement d'outils numériques pour accompagner les couples :



Coaching personnalisé sur mobile (mHealth) : Bonne compliance des couples (Van Dijk, 2016 JMIR)

Calcul d'un score « risque » : TRS = total risque score :

Un haut « TRS » est significativement associé à de plus faibles chances de grossesses chez toutes les femmes (AMP et conception naturelle)

Autonomisation des couples à modifier les comportements alimentaires à risque (mHealth coaching):

Augmentation des chances de grossesses chez les femmes fertiles et les infertiles



Le score de risque alimentaire des hommes seuls n'était pas significativement associé à la probabilité de grossesse (HR ajusté 0,98, IC 95 % 0,87-1,10).



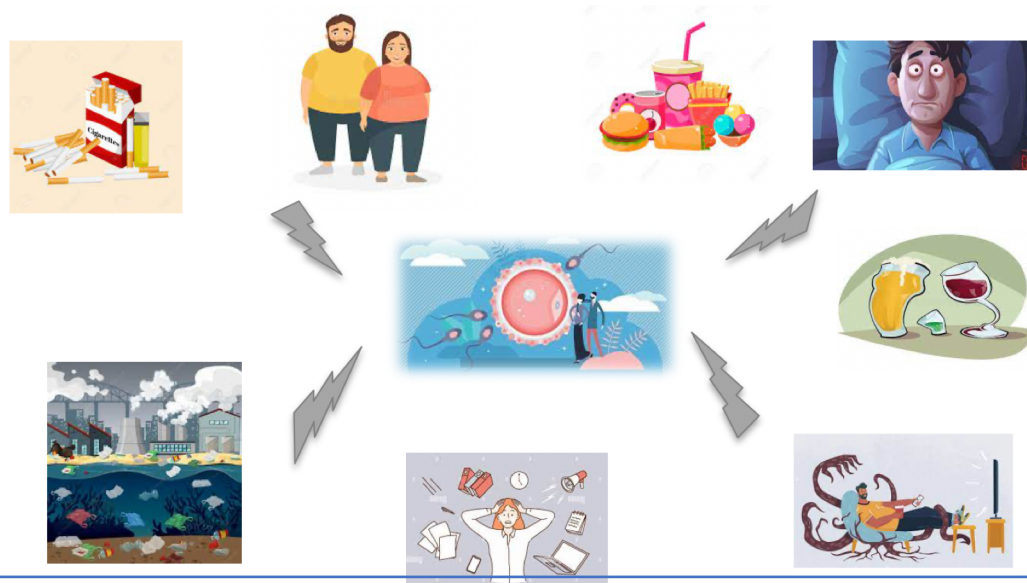
Les chances de grossesse chez les femmes étaient plus élevées si le partenaire participait également au coaching (HR ajusté 0,75, IC 95% 0,61-0,91) . Van Dijk, 2017 RBMO

Qualité de l'alimentation en France

PNNS



Conclusions



- **Environnement paternel préconceptionnel** : très important pour la fertilité et peut l'être aussi pour la santé de la progéniture.
- Etudes ne sont pas encore suffisamment solides pour confirmer les avantages d'une PEC préconceptionnelles → des **conseils pratiques et une éducation** peuvent être proposés aux futurs pères
- Il est recommandé **d'informer les hommes infertiles qu'une alimentation équilibrée** peut améliorer les chances de grossesse et de naissance d'un enfant vivant. [Sonigo, 2024 GOF RPC CNGOF](#)

