

Varicocèle : physiopathologie et approches thérapeutiques

Laurent WAGNER

Service d'Urologie-Andrologie, Hôpital Gaston Doumergue, Nîmes

RESUME

La varicocèle est une affection fréquente chez l'homme infertile puisque son incidence est plus du double de celle de la population fertile du même âge. Elle a un effet délétère sur la croissance du testicule et sur la spermatogenèse. Il est d'autant plus important que la varicocèle est volumineuse. Cet effet s'aggrave avec le temps d'exposition à la varicocèle témoignant d'une évolutivité des lésions.

Il ne faut pas traiter systématiquement une varicocèle chez un patient infertile mais tenir compte des facteurs associés en cause dans l'infertilité aussi bien chez l'homme que chez la femme. Le traitement de la varicocèle semble améliorer les paramètres spermatiques et ce d'autant plus qu'elle est volumineuse (grade 2-3) et que le traitement est précoce (intérêt du dépistage chez l'adolescent).

Les causes évoquées à l'origine de l'altération de la fonction testiculaire du fait de la varicocèle peuvent être regroupées en 4 groupes : anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, lésion d'origine vasculaire (stase, obstruction), reflux de métabolites rénaux et surrénaux, élévation de la température scrotale.

Les perturbations du bilan hormonal et les troubles de la thermorégulation testiculaire semblent des éléments pronostiques importants qui pourraient probablement être pris en compte dans les indications thérapeutiques.

Mots Clés : Varicocèle, infertilité masculine, testicules, physiopathologie.

I. INTRODUCTION

La varicocèle est une dilatation anormale des veines du plexus pampiniforme à l'intérieur du cordon spermatique. Cette dilatation est visible et palpable (stade 1, 2 et 3). Il s'y associe souvent une hypotrophie testiculaire (50 à 78%). Sa localisation peut être gauche (95 %), droite (5 %) ou bilatérale (5 à 40%).

Les données épidémiologiques apparaissent bien en faveur d'une association entre la varicocèle et l'hypofertilité masculine, mais cette association ne paraît pas obligatoire. Tout se passe comme si, chez certains hommes, la spermatogénèse n'était pas affectée, à court terme, par la varicocèle. L'altération peut cependant être progressive, et la notion d'une paternité antérieure ne permet pas de présumer de la fertilité ultérieure.

Les données expérimentales sur différents modèles d'animaux ont clairement démontré le rôle délétère potentiel de la varicocèle et la réversibilité des anomalies induites après correction chirurgicale [10].

II. PHYSIOPATHOLOGIE

La varicocèle est le plus souvent d'origine primitive et de localisation gauche (90% des cas).

Les données physio-pathogéniques sont aujourd'hui encore bien incertaines et aucun mécanisme pertinent n'a pu être mis en évidence chez l'homme, malgré les nombreux travaux récents. Les hypothèses évoquées dans la genèse de la varicocèle sont : augmentation de la pression hydrostatique dans les veines spermatiques en position debout,

Correspondance :

Dr. L. Wagner, Service d'Urologie-Andrologie, CHU De Nîmes, Hôpital Gaston Doumergue, 5 Rue Hoche, 30029 Nîmes Cédex 4. Communication au XVIII^e Congrès de la Société d'Andrologie de Langue Française, Montpellier, 13-15 décembre 2001.

absence de valvule, altération dégénérative de la paroi veineuse, pince aorto-mésentérique, rôle de crémaster et influence de la puberté.

1. Les troubles de la thermorégulation

L'augmentation de la température locale a des effets délétères connus depuis longtemps. En cas de varicocèle, les données sont plus difficiles à interpréter ; si les hommes porteurs de varicocèle ont une température scrotale plus élevée (de 0,6 à 0,8°C), on retrouve cette augmentation de température chez environ un tiers des hommes hypofertiles. Après correction chirurgicale, seuls certains patients voient leur température baisser de 0,5°C. Le rôle délétère de l'augmentation de la température, même faible, est cependant établi, à tel point que ce phénomène a été appliqué en contraception.

2. Les anomalies endocriniennes

Les anomalies endocriniennes associées à la varicocèle ont fait l'objet de nombreuses recherches tant pour expliquer les effets délétères de la varicocèle que pour trouver un marqueur susceptible de prédire les cas où l'acte chirurgical peut s'avérer utile [11].

Les taux de base de LH et le résultat de la stimulation par GnRH semblent augmenter chez les hommes porteurs de varicocèle, la réponse au test à la GnRH se normalise. L'amélioration du sperme après correction chirurgicale se produit quand la réponse maximale au test est plus basse (différence significative) [2]. Ces faits sont néanmoins très controversés et il est actuellement difficile de conclure.

Le taux de testostérone dans la veine spermatique des hommes hypofertiles est significativement abaissé, ce qui pourrait impliquer une altération de la fonction leydigienne.

Chez le rat, la création d'une varicocèle entraîne dans les deux semaines suivantes une diminution de la testostérone dans le plasma et au niveau testiculaire ; elle semble être liée à une altération de la stéroïdogénèse [24].

Dans le plasma séminal, la concentration de DHT a été rapportée comme étant abaissée significativement chez les hommes porteurs d'une varicocèle dont la concentration en spermatozoïdes est inférieure à 30 millions par ml. La relation de cause à effet est ici encore très incertaine. Aucune différence n'est retrouvée en ce qui concerne les taux d'inhibine immunoréactive entre les hommes porteurs de varicocèle, qu'ils soient fertiles ou non [21].

3. Les anomalies biochimiques

De nombreux travaux ont cherché à mettre en évidence, soit dans la veine spermatique, siège de reflux, soit au niveau testiculaire ou séminal, des substances aux effets délétères potentiels sur la spermatogénèse. Parmi les diverses substances investiguées, figurent les catécholamines, le corti-

sol, la rénine, les prostaglandines, la sérotonine, l'activité phospholipase A2 et l'oxygène réactif généré par les leucocytes et les spermatozoïdes [7].

Une augmentation des prostaglandines PGE2 et PGF2 α a été observée dans la veine spermatique en comparaison avec le sang périphérique [29] : ces prostaglandines seraient susceptibles d'entraîner une vasoconstriction des vaisseaux, une inhibition de l'action de LH au niveau de son récepteur, et d'interférer au niveau épидидymaire avec le transport et la maturation de spermatozoïdes. Une hypoxie secondaire à la stase veineuse a aussi été évoquée ; elle pourrait modifier la PCO2 et le pH [15].

4. Les anomalies hémodynamiques

Les études expérimentales ont montré que la varicocèle entraînait une augmentation du flux vasculaire, de la température locale et, secondairement, des altérations du sperme. Ces modifications disparaissaient après la cure de la varicocèle induite [15].

Une augmentation de la vélocité du flux sanguin a été aussi observée au niveau de la microcirculation veineuse dans le même type d'expérience. Ces anomalies seraient responsables de l'augmentation de la température. Même en cas de varicocèle unilatérale, les modifications hémodynamiques sont retrouvées au niveau des 2 testicules [15]. Une augmentation de la perméabilité vasculaire a été mise en évidence ; elle est susceptible de modifier l'environnement intratesticulaire.

La varicocèle peut également être secondaire notamment à une compression de la veine spermatique par une pathologie rétro-péritonéale et notamment le cancer du rein [29].

III. RELATION VARICOCELE ET FERTILITE MASCULINE

Parmi les causes « connues » d'hypofertilité masculine, la présence d'une varicocèle est l'une de celle qui soulève le plus de controverses, d'autant plus que c'est de loin la plus fréquente. En effet, si son incidence, chez l'adolescent comme chez l'adulte est d'environ 15%, celle-ci est doublée chez les hommes infertiles (30 à 40%) [29]. Il est actuellement admis que la fréquence d'atteinte bilatérale est plus importante que celle admise classiquement, puisqu'elle semble être retrouvée chez 50% des sujet [15].

La fréquence des lésions histologiques testiculaires chez les porteurs de varicocèle est estimée à 90% ; elles sont représentées par une dégénérescence des cellules germinales, un arrêt de la spermatogénèse, une fibrose péri-tubulaire et une hyperplasie des cellules de Leydig [3]. Ces lésions histologiques précèderaient l'hypotrophie testiculaire [22].

Le volume testiculaire est significativement diminué chez les patients porteurs de varicocèle clinique [32]. Il existe

une corrélation entre la sévérité de la varicocèle et la fréquence de l'hypotrophie testiculaire : grade 3 (80%) versus grade 2 (34%) [28].

Les anomalies retrouvées au spermogramme sont représentées par une oligospermie et une asthénospermie de degré variable. Mais seulement 15 à 20% des hommes porteurs de varicocèle sont infertiles [23]. Les anomalies du spermogramme sont plus corrélées à l'hypotrophie testiculaire qu'au degré de la varicocèle [27]. L'oligospermie est 10 fois plus fréquente chez les porteurs de varicocèle s'ils sont fumeurs (co-facteurs ?) [17].

Il existe incontestablement une relation entre varicocèle et infertilité masculine comme en témoigne le résultat de l'étude de la World Health Organization [31]. Cette étude de l'OMS portait sur 9034 hommes consultant pour infertilité dans 34 centres. Le taux de varicocèle était de 11,7% chez les patients présentant un spermogramme normal versus 25,4% en cas d'oligo-astheno-tératospermie [31]. L'étude conclue également que la varicocèle est l'anomalie la plus souvent retrouvée lors de l'examen physique de l'homme infertile. Il est cependant difficile d'attribuer avec certitude les anomalies du sperme à la varicocèle elle-même [30].

De nombreuses études plaident en faveur d'une évolutivité des lésions testiculaires chez les patients porteurs de varicocèle : les études histologiques montrent que les lésions semblent beaucoup moins sévères chez l'adolescent que chez l'adulte [9]. D'autre part, le suivi à long terme des adolescents porteurs de varicocèle clinique ne met en évidence le développement d'une hypotrophie testiculaire que chez les patients non opérés [20].

L'altération des paramètres du spermogramme, avec le temps, serait plus importante chez les patients non traités [5]. Cette constatation est en accord avec le taux de varicocèle significativement plus élevé chez les patients consultant pour infertilité secondaire (81%) que pour infertilité primaire (35%) [8]. Une étude de suivi des hommes porteurs de varicocèle ayant un spermogramme normal a montré un déclin progressif des paramètres spermatiques avec le temps [5].

Il est bien sûr difficile dans ce genre d'étude d'éliminer la survenue d'une autre cause méconnue responsable de l'altération de la spermatogénèse ainsi que d'évaluer le rôle du simple phénomène de détérioration du spermogramme avec l'âge. L'incertitude est encore plus grande pour les varicocèles infracliniques, aussi reconnues, par certains auteurs, d'être responsables d'altérations de la spermatogénèse et pour cette raison opérées.

IV. LES TRAITEMENTS DE LA VARICOCELE AMELIORENT-ILS REELLEMENT L'INFERTILITE ?

De très nombreuses études ont été publiées dont les résultats sont contradictoires. La principale raison semble être la difficulté d'appliquer une méthodologie fiable dans l'évaluation des traitements de l'infertilité. Il semble tout de même y avoir un consensus sur l'amélioration des paramètres spermatiques (numération et mobilité) après cure de varicocèle [16, 25] ; par contre les résultats demeurent discutables en terme de grossesse [1, 12].

Certaines études ont démontré que la cure de varicocèle améliorerait les lésions testiculaires histologiques (biopsies pré et 1 an post-opératoires) [13]. L'effet sur la trophicité testiculaire est également admis. La réversibilité de l'hypotrophie est d'autant meilleure que l'intervention est précoce (adolescent, adulte jeune) [6].

Il n'existe pas aujourd'hui d'éléments pré-opératoires permettant de prédire les résultats de la cure de varicocèle. On perçoit cependant qu'il existe bien un groupe d'hommes chez lequel la varicocèle est susceptible de jouer un rôle délétère. Elle est éventuellement réversible après correction ; la difficulté est d'identifier les hommes qui justifieraient une intervention.

V. QUELS PATIENTS FAUT-IL TRAITER ?

1. Ceux qui n'ont aucun autre facteur d'infertilité ?

Un certain nombre de patients infertiles présentant une varicocèle clinique sont porteurs également d'anomalie génétique en cause dans leur infertilité (anomalie du caryotype, micro-délétion du chromosome Y...). Il semble que la cure de varicocèle chez ces patients n'améliore pas la fertilité [4].

2. Ceux qui ne sont pas trop âgés ?

Les résultats du traitement de la varicocèle chez l'adolescent établissent clairement une amélioration de la qualité du sperme et du volume testiculaire chez les patients traités. Les paramètres du sperme, chez les patients opérés, sont comparables aux sujets sains et supérieurs aux sujets non opérés. Cette réversibilité serait d'autant moins bonne que le patient est plus âgé (temps d'exposition à la varicocèle) [18].

3. Ceux qui ont un spermogramme très altéré ?

Plusieurs études récentes ont mis en évidence une réversibilité de l'azoospermie sécrétoire après cure de varicocèle dans 40 à 50% des cas [16, 19].

4. Ceux qui ont une augmentation objective anormale de la température scrotale ?

L'hyperthermie induite par la varicocèle peut avoir un effet délétère sur la fonction des cellules de Leydig et de Sertoli du testicule. L'existence d'une hyperthermie testiculaire pourrait donc représenter un argument supplémentaire dans l'indication du traitement de la varicocèle chez le patient infertile [14].

5. Ceux qui ont un bilan hormonal perturbé ?

Une augmentation du taux de FSH et du taux de réponse au test au LH RH ainsi qu'un abaissement du taux des androgènes dans le plasma séminal en pré-opératoire seraient des facteurs permettant d'espérer une amélioration de la fertilité post-opératoire. Le test au GnRH apparaît notamment comme un bon prédicteur du résultat [26].

L'amélioration de la prise en charge de la varicocèle chez le patient infertile nécessite le développement d'études expérimentales chez l'animal, d'études prospectives comparatives chez l'homme et enfin une meilleure exploration des patients porteurs de varicocèle fertiles.

REFERENCES

1. BELLOLI G., D'AGOSTINO S., ZEN F., IOVERNO E. : Fertility rates after successful correction of varicocele in adolescent and adulthood. *Eur. J. Ped. Surg.*, 1995, 5 : 216-218.
2. BICKAL A., DICKSTEIN G. : Factors predicting the outcome of varicocele repair of subfertility : the value of the luteinizing hormone releasing hormone test. *J. Urol.*, 1989, 142 : 1230-1234.
3. CAMERON D.F., SNYDLE F.E., ROSS M.H., DRYLIE D.M. : Ultrastructural alterations in the adluminal testicular compartment in men with varicocele. *Fertil. Steril.* 1980, 33, 526-533.
4. CAYAN S., LEE D., BLACK LD., REIJO PERA RA., TUREK P. : Response to varicolectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urol.*, 2001, 57 : 530-535.
5. CHEVAL M.J., PURCELL M.H. : Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele : evidence of progressive testicular damage. *Fertil. Steril.*, 1992, 57 : 174-77.
6. FONTAINE E., BENOIT G., JARDIN A., BEURTON D. : Varicocele : physiopathologie et approches cliniques. *Progrès en Urologie*, 2000, 10, 1099-1107.
7. GONZALES G.F., GARCIA-HJARLES M.A. : Blood and seminal serotonin levels in infertile men with varicocele. *Arch. Androl.*, 1990, 24 : 193-195.
8. GORELICK J.L., GOLDSTEIN M. : Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil. Steril.*, 1993, 59 : 613-616.
9. HADZISELIMOVIC F., HERZOG B., LIEBUNDGUT B., JENNY P., BUSER M. : Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. *J. Urol.*, 1989, 142 : 583-585.
10. HARRISON R.M., LEWIS R.W., ROBERTS J.A. : Pathophysiology of varicocele in nonhuman primates : long term seminal and testicular changes. *Fertil. Steril.*, 1986, 46 : 500-510.
11. HUDSON R.W. : The endocrinology of varicocele. *Fertil. Steril.*, 1988, 49 : 199-208.
12. ISMAIL M.T., SEDOR J., IRSCH I.H. : Are sperm motion parameters influenced by varicocele ligation ? *Fertil. Steril.*, 1999, 71 : 886-890.
12. JOHNSEN S.G., AGGER P. : Quantitative evaluation of testicular biopsies before and after operation after varicocele. *Fertil. Steril.*, 1978, 29 : 58-63.
14. KANDEEL FR., SWERDLOFF R.S. : Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil. Steril.*, 1988, 49 : 1-23.
15. KAUFMAN D.G., NAGLER H.M. : Significance and pathophysiology of the varicocele ; current concepts. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 1988, 6 : 349-357.
16. KIM ED., LEIBMAN BB., GRINBLLOT DM., LIPSHULTZ LI. : Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J. Urol.*, 1999, 162 : 737-740.
17. KLAIBER E.L., BROVERMAN D.M., POKOLY T.B. : Interrelationship of cigarette smoking, testicular in adolescents and seminal fluid indexes. *Fertil. Steril.*, 1987, 47 : 481-486.
18. LENZI A., GANDINI L., BAGOLAN P., NAHUM A., DONDERO F. : Sperm parameters after early left treatment. *Fertil. Steril.*, 1998, 69 : 347-349.
19. MATHEWS. G.J., MATHEWS. E.A., GOLDSTEIN M. : Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after micro-surgical varicolectomy in men with azoospermia and severe oligo-asthenospermia. *Fertil. Steril.*, 1998, 70 : 71-75.
20. OKUYAMA A., NAKAMURA M., NAMIKI M., et al. : Surgical repair of varicocele at puberty : preventive treatment for fertility improvement. *J. Urol.*, 1988, 139 : 562-564.
21. PLYMATE S.R., PAUISEN C.A., McLACHMAN R. : Relation of serum inhibin levels to serum follicle stimulating hormone and sperm production in normal men and men with varicocele. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1992, 74 : 859-864.
22. POZZA D., D'OTTAVIO G., MASCI P., COIA L., ZAPPAVIGNA D. : Left varicocele at puberty. *Urol.*, 1983, 22 : 271-274.
23. PRYOR J.L., HOWARD S.S. : Varicocele. *Urol. Clin. North Am.*, 1987, 14 : 499-513.
24. RAJFER J., TUNER T.T., RIVERA S. *et al.* : The inhibition of testosterone biosynthesis following experimental varicocele in the rat. *Biol. Reprod.*, 1987, 36 : 933-937.
25. SCHATTE E.C., HIRSHBERG S.J., FALLICK M.L., LIPSHULTZ L.I., KIM E.D. : Varicolectomy improves sperm strict morphology and motility. *J. Urol.*, 1998, 160 : 1338-1340.
26. SEGENREICH E., ISRAILOV S., SHMUELE J., NIV E., BANIEL J., LIVNE P. : Evaluation of the relationship between semen parameters, pregnancy rate of wives of infertile men with varicocele and gonadotropin releasing hormone test before and after varicolectomy. *Urol.*, 1998; 52 : 853-857.
27. SIGMAN M., JAROW J.P. : Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. *J. Urol.*, 1997, 158 : 605-607.
28. STEENO O., KNOPS J., DECLERCK L., ADIMOELJA A., VAN DE VOORDE E. : Prevention of fertility disorders by detection and treatment of varicocele at school and college age. *Andrologia*, 1976, 8 : 47-53.
29. TAKIHARA H., SAKATOKU J., COCKETT A.T.K. : The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil. Steril.*, 1991, 55 : 861-868
30. WENSE D.L., PEASTER M.L., KIMSL K.K., LEACH G.E., LAD P.M., ZIMMERN P.E. : Stimulated reactive oxygen species

- generation in the spermatozoa of infertile men. *J. Urol.*, 1993, 149 : 64-67.
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION : The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil. Steril.*, 1992, 57 : 1289-1293.
 32. ZINI A., BUCKSPAM M., BERODINUCCI D., JARVI K. : The influence of clinical and subclinical varicocele of testicular volume. *Fertil. Steril.*, 1997, 68 : 671-674.

ABSTRACT

Pathophysiology of varicocele and therapeutic approach

Laurent WAGNER

Varicocele is a frequent disease in infertile men (30-40%) and has a harmful effect on growth of the testis and spermatogenesis, which deteriorates with increasing length of exposure to varicocele.

Clinical varicocele (grade 2 and 3), especially in younger patients, represents a logical indication for treatment of varicocele in infertile men. However, all causes of infertility (male and female factors) must be considered before treatment.

The main factors of failure of spermatogenesis are: hormonal disturbances (hypothalamo-hypophyso-gonadal status) and testicular thermoregulation anomalies. They should be considered to be prognostic factors for treatment.

***Key words:* varicocele, male infertility, testis, pathophysiology**