

CONCENTRATIONS SÉRIQUES EN INHIBINE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE VARICOCÈLE OU D'AUTRES PATHOLOGIES TESTICULAIRES.

A. Demoulin, M.R. Pignon, D. Gillain, A. Bauduin et L. Paillet

Centre de Procréation médicalement assistée de l'Université de Liège
C.H.R. de la Citadelle, 1, boulevard du 12^e de-Ligne, 4000 LIEGE (Belgique)

SERUM INHIBIN CONCENTRATION IN PATIENTS SUFFERING OF VARICOCELE OR OTHER TESTIS DISORDERS:

Serum inhibin, gonadal steroids and gonadotropins have been estimated in 51 patients with either a varicocele, other testis pathologies or normal sperm, and have been compared with the sperm parameters. No significant modifications in inhibin concentrations have been observed in these patients. Moreover inhibin is not correlated with any studied parameters. In conclusion, inhibin measurement does not permit to specify the etiopathogeny of testis disorders. **Key-words** : inhibin, varicocele, oligospermia.

Andrologie, 1991, 1 : 17-19

La pathogénie de l'altération de la spermatogénèse observée chez les patients présentant une varicocèle est toujours sujette à controverse. Une des théories couramment admise est que la stase veineuse entraînerait une réduction du gradient thermique au sein des testicules (15). On pouvait donc admettre l'hypothèse que la présence d'une varicocèle altérerait la production d'inhibine. En effet, la sécrétion de cette hormone est thermodépendante puisque des explants de testicule de rat produisent moins d'inhibine lorsque la température d'incubation est augmentée (6, 13).

Dans ce travail nous avons comparé les bilans hormonaux et les spermogrammes de patients souffrant de varicocèle avec ceux de patients présentant d'autres pathologies testiculaires et ceux d'individus ayant un spermogramme normal.

MATERIEL ET METHODES

Cinquante et un patients ont réalisé un spermogramme et un bilan hormonal. Le délai entre les deux examens n'a pas dépassé un mois et ceux-ci ont généralement été effectués le même jour.

Les paramètres classiques du spermogramme ont été étudiés (volume, numération, mobilité) selon les critères définis par l'organisation

Communication présentée au Symposium "Inhibine", Bruxelles, 28 et 29 septembre 1990.

mondiale de la santé (16). Au niveau sérique, les taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH), d'hormone luteinisante (LH), de testostérone totale et d'estradiol ont été déterminés par dosage radioimmunologique. Les taux sériques d'inhibine ont été mesurés le même jour, dans une même séance, par dosage immuno-enzymatique (Medgenix Diagnostics, Belgique).

La comparaison des moyennes a été réalisée par le test t de Student et la recherche de corrélations entre les différents paramètres a été effectuée en utilisant le coefficient de Spearman.

RESULTATS

Les 51 patients étudiés se répartissent comme suit : 20 cas de varicocèle dont 5 avaient été opérés plus d'un an auparavant, 5 oligoasthénospermies idiopathiques, 1 oligoasthénospermie hypergonadotrope, 2 oligoasthénospermies excrétoires, 2 asthénospermies excrétoires, 2 antécédents de torsion du testicule, 1 de traumatisme et 1 de cryptorchidie soit un total de 14 patients. Dix sept patients, sans antécédent particulier pouvant retentir sur la fertilité et présentant un spermogramme normal, ont constitué la population témoin. Le tableau 1 rassemble les valeurs

(moyennes et déviations standards) observées dans les différents groupes. Aucune différence significative n'est obtenue pour aucun des paramètres hormonaux étudiés. Par contre, les paramètres du spermogramme sont significativement réduits par rapport à la population normale.

Sur base de ces résultats, les différents groupes ont été rassemblés afin de rechercher l'existence de corrélations entre l'inhibine et les différents paramètres hormonaux et le spermogramme (figure 1). Aucune corrélation n'a été trouvée. Par contre, les taux de FSH sont inversement proportionnels aux concentrations en spermatozoïdes ($r = -0.369$; $p = 0.007$) et les taux des gonadotrophines sont corrélés entre eux ($r = 0.285$; $p = 0.042$) ainsi que les taux des stéroïdes ($p < 0.001$).

Afin de voir s'il n'existe vraiment aucune relation entre l'inhibine et les autres paramètres étudiés, nous avons divisé la population en fonction de l'histogramme de répartition de l'inhibine : valeurs inférieures au quartile 25 (Q1) et supérieure au quartile 75 (Q3) (tableau 2). Mais aucune différence n'apparaît pour aucun des paramètres étudiés.

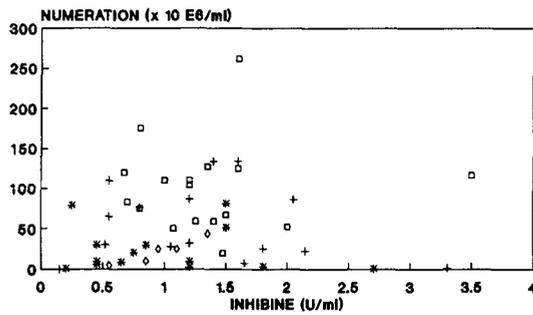
Nombre de cas	Normaux	Varicocèle		Autres Pathologies	
	17	Non opérés 15	Opérés 5	14	
Sperme					
- volume (ml)	3.7 ± 1.9	2.8	1.3	2.6 ± 0.5	2.9 ± 1.6
- numération (x10 ⁶ /ml)	100.8 ± 59.4	56.0 ± 44.8		21.4 ± 3.8	23.5 ± 27.0
- mobilité normale (%)	46.5 ± 19.9	22.1 ± 21.5		18.1 ± 13.9	20.7 ± 12.4
- mobilité réduite (%)	11.4 ± 6.5	17.6 ± 6.8		14.2 ± 7.9	11.6 ± 5.1
Sérum					
- Inhibine	1.36 ± 0.69	1.33 ± 0.78		0.96 ± 0.27	0.99 ± 0.68
- LH (mUI/ml)	2.1 ± 0.6	2.3 ± 0.6		3.1 ± 0.9	2.1 ± 1.0
- FSH (mUI/ml)	3.7 ± 2.4	4.5 ± 2.9		6.3 ± 3.0	5.2 ± 3.3
- Testostérone totale (ng/ml)	4.2 ± 1.5	3.5 ± 0.6		3.4 ± 1.3	3.9 ± 1.2
- Estradiol (pg/ml)	26.2 ± 13.6	21.0 ± 8.7		29.4 ± 17.9	29.5 ± 14.7

Inhibine (U/ml)	<Q1 (n=12) 0.15 à 0.70	>Q3 (n=12) 1.5 à 3.5	P
Numération (x10 ⁶)	38.4 ± 12.7	69.6 ± 22.7	NS
Mobilité (%)	24.0 ± 6.8	28.0 ± 6.9	NS
Estradiol (pg/ml)	23.6 ± 3.5	19.5 ± 2.6	NS
Testostérone (ng/ml)	3.46 ± 0.33	3.88 ± 0.35	NS
FSH (mUI/ml)	5.8 ± 0.9	4.6 ± 1.0	NS
LH (mUI/ml)	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.2	NS

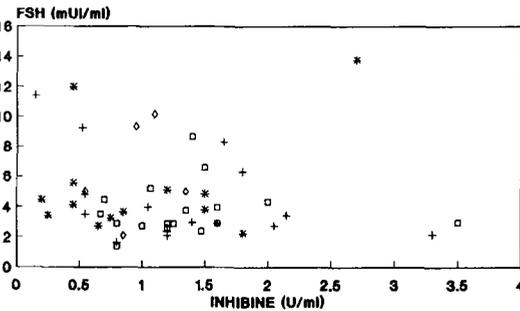
Tableau I : SPERMOGRAMMES ET DOSAGES HORMONAUX DANS LES DIFFERENTES POPULATIONS

Tableau II : SPERMOGRAMMES ET DOSAGES HORMONAUX EN FONCTION DES TAUX D'INHIBINE

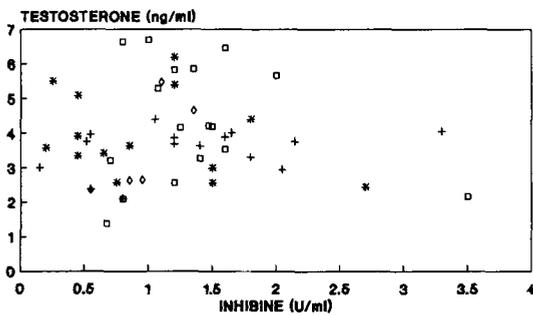
FIGURE 1 : ABSENCE DE CORRÉLATION ENTRE L'INHIBINE D'UNE PART ET LE NOMBRE DE SPERMATOZOÏDES, LES TAUX SÉRIQUES DE FSH, LH ET DE TESTOSTÉRONE D'AUTRE PART.



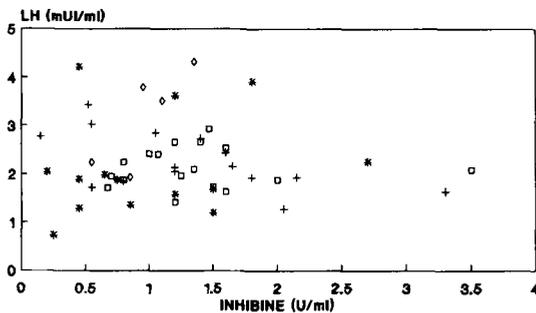
$r=0.150$ $P=0.292$



$r=-0.138$ $P=0.335$



$r=0.104$ $P=0.468$



$r=0.037$ $P=0.794$

DISCUSSION

Selon la littérature, 3 théories essentiellement pourraient expliquer l'altération de la spermatogénèse chez les patients atteints d'une varicocèle :

- une élévation de la température intra-scrotale,
- une hypoxie secondaire à la stase veineuse,
- un reflux de substances toxiques provenant de la veine surrénalienne gauche (15).

Il est connu de longue date qu'une augmentation de la température scrotale est suivie d'une réduction de la spermatogénèse (12) et que la présence d'une varicocèle entraîne cette augmentation de la température (17).

Selon certains auteurs, une dysrégulation de la production des androgènes leydigiens serait responsable, par un mécanisme paracrine, de l'altération de certaines étapes de la spermatogénèse chez les patients atteints de varicocèle (par ex. 14). Ces résultats sont néanmoins l'objet de nombreuses controverses car ces modifi-

cations hormonales n'ont pas été retrouvées par d'autres (par ex. 11). Des modifications fines ne peuvent cependant pas être exclues car si les taux sériques des gonadotrophines et de la testostérone sont normaux chez les patients présentant une varicocèle, les réponses au test au GnRH ou à l'hCG sont perturbées, plaçant pour un dysfonctionnement des cellules de Leydig (1,2,7). Récemment Mieuisset et al (10) ont observé une augmentation significative des taux sériques de LH et FSH chez les patients présentant une hyperthermie testiculaire. Cependant cette dernière n'est pas retrouvée systématiquement chez tous les patients porteurs d'une varicocèle. Dans cette étude, portant sur un nombre limité de cas, aucune variation hormonale n'a été détectée.

Le contrôle périphérique de la sécrétion des gonadotrophines est sous la dépendance des hormones testiculaires stéroïdiennes (principalement androgéniques) et protéiques (inhibine

et activine). L'inhibine est sécrétée par des cellules de Sertoli sous le contrôle de la FSH; elle inhibe préférentiellement la sécrétion de cette hormone (5). Nous avons montré (6), et ces résultats ont été corroborés par Steinberger (13), que la production d'inhibine in vitro par les cellules de Sertoli de rat est réduite lorsque la température d'incubation est maintenue à 37°C par rapport à la production observée à 32°C. Disposant d'un nouveau dosage enzymologique de l'inhibine, il nous a donc semblé intéressant d'étudier les concentrations sériques de cette hormone chez les patients souffrant d'une varicocèle. En effet, il était logique de postuler que l'augmentation de température intra-testiculaire consécutive à cette pathologie veineuse conduirait à un dysfonctionnement des cellules de Sertoli avec réduction de la production d'inhibine et, secondairement, une augmentation de la FSH sérique. Cette étude ne nous a pas permis de confirmer ce postulat ; le

taux de FSH et des autres hormones étudiées dans la population des patients porteurs d'une varicocèle n'était pas différent de ceux observés dans la population contrôle. Ces résultats discordants peuvent s'expliquer par le fait que l'augmentation de température consécutive à la présence de la varicocèle n'est pas suffisante pour engendrer des variations d'inhibine significative. D'autre part, les travaux antérieurs montrant la thermodépendance in vitro de la sécrétion d'inhibine avait été réalisée chez le rat, tout comme les expérimentations in vivo de De Kretser et al. (3). Or, le gradient thermique entre la température testiculaire et la température corporelle est beaucoup plus important chez les rongeurs ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) que dans l'espèce humaine ($\pm 1^{\circ}\text{C}$).

Vu l'absence d'altération hormonale observée dans la population des patients souffrant d'une varicocèle, nous avons décidé de rechercher la présence de corrélations entre l'inhibine, les différents paramètres du spermogramme et les dosages hormonaux sur l'ensemble de la population étudiée (17 patients présentant un spermogramme normal, 14 patients présentant des pathologies testiculaires diverses et les 20 patients porteurs d'une varicocèle). Cette étude a permis de retrouver la corrélation classique entre la concentration en spermatozoïdes et les taux de FSH, ainsi que la corrélation entre les gonadotrophines ; ceci en accord avec les données de la littérature (par ex. 8). Par contre, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les différents paramètres investigués et l'inhibine.

De plus, lorsqu'on compare les valeurs des différents paramètres étudiés en fonction des concentrations extrêmes d'inhibine, on voit que les valeurs basses ou hautes d'inhibine ne sont pas associées à des valeurs statistiquement différentes du spermogramme et autres hormones. En particulier les valeurs de FSH sont identiques que les concentrations d'inhibine soient basses ou élevées. Ces résultats sont en complet accord avec ceux du groupe de Melbourne utilisant un dosage radioimmunologique différent (4). En effet, ils n'ont observé aucune différence significative dans les taux sériques d'inhibine en fonction de la numération en spermatozoïdes. De même, chez les patients azoospermes avec des taux élevés ou normaux de FSH, et chez les patients atteints d'un syndrome de Klinefelter, les taux d'inhibine sont identiques à ceux mesurés dans la population témoin. Par contre, dans les hypogonadismes hypogo-

nadotropes, les taux d'inhibine sont significativement plus bas que ceux observés chez les hommes normaux (9). Donc, hormis lorsque la FSH est effondrée, les pathologies testiculaires ne semblent pas s'accompagner de modifications particulières des concentrations sériques de l'inhibine. En particulier, il n'y a pas de corrélation entre les taux d'inhibine et de FSH, ni d'ailleurs entre l'inhibine et la spermatogénèse. Cette absence de corrélation entre les deux hormones est difficilement explicable puisque tant in vivo qu'in vitro, l'une contrôle la sécrétion de l'autre (5).

En conclusion, le dosage de l'inhibine, au niveau du sang périphérique, dans les conditions basales, chez les patients présentant une pathologie testiculaire et en particulier une varicocèle, n'apporte aucun élément permettant de préciser le diagnostic ou d'orienter l'attitude thérapeutique. Cependant, on ne peut exclure que l'étude de l'inhibine dans le plasma séminal ou au niveau sérique dans des conditions dynamiques (après stimulation directe ou indirecte par les gonadotrophines) permette de comprendre et de différencier certaines pathologies sertoliennes responsables des altérations de la spermatogénèse.

Remerciements : Nous remercions la firme Medgenix Diagnostics (Belgique) qui a fourni gracieusement le matériel nécessaire au dosage de l'inhibine.

REFERENCES

1. - Bickel A, Diskstein G. Factors predicting the outcome of varicocele repair for subfertility : the value of the luteinizing hormone-releasing hormone test. *J. Urol.*, 1989, 142 : 1230-1234
2. - Castro-Magana M, Angulo M, Canas A, Uy J. Leydig cell function in adolescent boys with varicoceles. *Arch. Androl.*, 1990, 24 : 73-79.
3. - De Kretser DM, Au CL, Robertson DM. The physiology of inhibin in the male. in "Inhibin-non steroidal regulation of follicle stimulating hormone secretion" HG. Burger, DM de Kretser, JK Findlay, M Igarashi Eds Sero Symposium volume 42. Raven press New York, 1987, pp 149-161.
4. - De Kretser DM, McLachlan RI, Robertson DM, Burger HG. Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders. *J. Endocrinol.*, 1989, 120 : 517-523.
5. - Demoulin A, Franchimont P. Inhibin, Activine. In "Andrologie II". G Arvis ed., Maloigne, Paris, 1989, pp 625-635.

6. - Demoulin A, Koulischer L, Hustin J, Harzée-Hagelstein MT, Lambotte R, Franchimont P. Organ culture of mammalian testis. III Inhibin secretion. *Horm. Res.*, 1979, 10 : 177-190.
7. - Kass EJ, Freitas JE, Bour JB. Adolescent varicocele : objective indications for treatment. *J. Urol.*, 1989, 142 : 579-582.
8. - Matzkin M, Homonnai ZT, Galiani D, Paz G, Dekel N. Serum bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone in oligospermic and azoospermic men : application of a modified granulosa cell bioassay. *Fertil. Steril.*, 1990, 53 : 709-714.
9. - McLachlan RI, Finkel DM, Bremner WJ, Snyder PJ. Serum inhibin concentrations before and during gonadotropin treatment in men with hypogonadotropic hypogonadism : physiological and clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70 : 455-459.
10. - Mieusset R, Bujan L, Plantavid M, Grandjean H. Increased levels of serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone associated with intrinsic testicular hyperthermia in oligospermic infertile men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 68:419-425.
- 11 - Namiki M, Nakamura A, Sonoda T, Nishimune Y, Takatsuka O, Matsumoto K. Influence of temperature on the function of Sertoli and Leydig cells of human testis. *Fertil. Steril.*, 1987, 47 : 475-480
- 12 - Robinson D, Rock J, Menkin MF. Control of human spermatogenesis by induced changes of intrascrotal temperature. *JAMA*, 1968, 204:290-291
- 13 - Steinberger A. Regulation of inhibin secretion in the testis. In "Intragonadal regulation of reproduction". P. Franchimont, CP Channing. Eds Academic Press New York, 1981, pp 283-298.
- 14 - Talali JJ, Islahuddin M. The clinical varicocele in infertility. *Br.J.Urol.*, 1988, 61:354-358.
- 15 - Verstoppen GR, Steeno OP. Varicocele and the pathogenesis of the associated subfertility : a review of the various theories. *Andrologia*, 1978, 10:85-97.
16. - WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. Ed WHO, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.
17. - Zorgniotti AW, MacLeod J. Studies in temperature, human semen quality and varicocele. *Fertil. Steril.*, 1973, 24:854-859.

RESUME : L'inhibine, les stéroïdes gonadiques et les gonadotrophines ont été mesurés au niveau sérique chez 51 patients présentant soit une varicocèle, d'autres pathologies testiculaires ou un spermogramme. Aucune modification significative des concentrations d'inhibine n'a été observée chez ces patients. De plus, l'inhibine n'est corrélée avec aucun des paramètres étudiés. Donc le dosage de cette hormone, dans les conditions basales, ne permet pas de préciser l'étiopathogénie des altérations testiculaires.
Mots clés : Inhibine, varicocèle, oligospermie.
Andrologie, 1991, 1 : 17-19