

Chimiothérapie anticancéreuse chez le mâle : risques pour la descendance

M. AUROUX

Biologie de la Reproduction et du Développement., CHU de Bicêtre. 94275 Kremlin Bicêtre Cédex.

RESUME

Les études concernant la descendance des hommes sous chimiothérapie sont difficiles à interpréter parce que, jusqu'à présent, elles sont souvent hétérogènes et parfois contradictoires. En outre, le suivi à long terme des enfants n'a pas été entrepris.

Les études expérimentales faites chez le rat avec le cyclophosphamide montrent que si le croisement du mâle a lieu pendant le traitement, le nombre des pertes embryonnaires et des malformations foetales est important ; si le croisement a lieu après une période de récupération d'un à deux cycles spermatogénétiques on n'observe pas de malformation mais des morts néonatales et, chez la progéniture adulte, des troubles du comportement et de l'apprentissage. Ces anomalies, transmissibles, peuvent présenter les caractères de syndromes autosomiques dominants. Mais elles sont susceptibles de réarrangements génétiques complexes s'exprimant par exemple, à la troisième génération, par des troubles de la croissance pondérale. Les résultats expérimentaux suggèrent enfin la possibilité d'une réparation génétique en fonction du temps.

Ces données et les incertitudes concernant les conséquences de la chimiothérapie chez l'homme devraient systématiquement conduire :

- à la conservation du sperme avant tout traitement présentant un risque mutagène ;
- à une contraception d'au moins deux ans à partir de la fin du traitement ;
- au suivi à long terme des enfants nés de pères ainsi traités.

Mots clés : chimiothérapie - spermatogenèse - mutations - descendance.

Depuis quelques années on sait que, chez l'homme, la récupération de la spermatogenèse après traitement anti-mitotique est possible et qu'elle peut aboutir à la procréation. Cette normalisation apparente pose cependant le problème de la qualité génétique des gamètes produits et de l'enfant conçu. Les couples concernés, d'ailleurs, abordent assez souvent la question. Des enquêtes ont été effectuées sur la descendance des hommes traités mais, jusqu'à présent, elles n'ont pas fourni de résultats démonstratifs à cause de leur caractère parcellaire et de l'hétérogénéité des méthodes suivies.

Les modèles expérimentaux se sont révélés plus riches d'enseignement. Au-delà des avortements ou des malformations évidentes qui ont été les seuls, jusqu'à présent, à être recherchés dans l'espèce humaine, ils ont permis de mettre en évidence l'existence d'anomalies beaucoup plus subtiles et pouvant ne se révéler qu'à long terme, comme les troubles du comportement.

LES ETUDES CLINIQUES

Les études cliniques comportent la recherche d'anomalies touchant la grossesse et l'enfant, ainsi que celle d'anomalies caryotypiques prénatales.

Les anomalies de la grossesse et de l'enfant.

Les enquêtes ont commencé dans les années 70. Elles sont assez nombreuses mais nous ne citerons ici que quelques exemples représentatifs, renvoyant le lecteur à Marmor et al. pour une revue exhaustive [19]. Elles ont recensé, à partir du nombre de grossesses, le nombre des accouchements prématurés, celui des fausses couches spontanées, celui des interruptions thérapeutiques, des morts-nés, des anomalies notées chez l'enfant à la naissance et dans la petite enfance.

En 1974, Li et Jaffe [18] ont ainsi étudié 17 hommes (et 29 femmes, les résultats étant mélangés) atteints de divers cancers dans l'enfance et traités par monochimiothérapie isolée ou, environ une fois sur cinq, associée à une radiothérapie. Parmi les 95 grossesses suivies, 92 parvinrent à terme et 14 anomalies furent alors constatées, soit 15,2% (Tableau 1). Les auteurs concluent à la normalité de ce chiffre, mais ne le confrontent qu'à une série témoin de la littérature et ne discutent pas un pourcentage qui paraît très élevé si on le compare à la fréquence généralement admise des malformations, qui oscillait à cette époque entre 1,5 et 4,5 % dans la population normale [16].

Une autre étude de ce type, c'est à dire sans témoin [8], porte sur des grossesses obtenues à partir de 12 hommes (et 23 femmes, résultats mélangés) traités pour Hodgkin, leucémies ou sarcome d'Ewing, par mono ou polychimiothérapie. Parmi les 32 naissances, 4 anomalies, soit 12.5 %, on été notées (Tableau 1), pourcentage considéré comme normal par Blatt et coll, ce qui appelle la remarque que nous avons déjà faite. L'avenir des enfants à long terme n'a par ailleurs été envisagé que d'une manière superficielle puisque les auteurs se contentent de dire que la croissance et la réussite scolaire semblent normales. Senturia et al [23] examinant le 1er enfant de 25 hommes traités par polychimiothérapie note 4 malformations soit un taux de 16 %. Par contre Schweisguth [22] rapporte qu'on ne trouve que 1,77 % de malformation chez 169 enfants issus de parents traités par polychimiothérapie pour cancer infantile. De même Li et al [17] ne relèvent que 1,67 % de malformation pour 180 naissances issues de 34 hommes et de 65 femmes ayant reçu une polychimiothérapie.

Dans leur ensemble, les résultats concernant les études cliniques sont donc contradictoires. En outre, les nombreuses interruptions volontaires de grossesse et fausses couches spontanées contribuent à les fragiliser.

LES ANOMALIES CARYOTYPIQUES

1. Anomalies caryotypiques des spermatozoïdes

Les altérations quantitatives de la spermatogénèse après radio ou chimiothérapies

Tableau 1 : Chimiothérapie parentale : devenir des enfants (pas de témoins).

	Gross ¹	Terme ²	Prema ³	FCS ⁴	ITG ⁵	M.Nes ⁶	Anom ⁷	L.term ⁸
Li et Jaffe (18)	95	92	0	3	0	0	14	-
Blatt et coll. (4)	42	32	0	8	2	0	4	RAS

¹Grossesse ; ²naissance à terme ; ³prématuré ; ⁴fausse couche spontanée ; ⁵interruption thérapeutique de grossesse ; ⁶mortinatalité ; ⁷anomalies constatées à la naissance ; ⁸long terme.

sont aujourd'hui admises. En revanche, l'existence et la nature des lésions du patrimoine génétique des gamètes succédant à ces thérapeutiques sont encore peu connues. Seules quelques études, comme celles de Martin et coll [20] et de Genesca et Coll [10, 11], montrent que radio et chimiothérapies induisent une augmentation de fréquence des anomalies chromosomiques du spermatozoïde après récupération post-thérapeutique de la spermatogénèse. Cela incite évidemment à la prudence, d'autant plus qu'une enquête clinique a montré une augmentation de l'incidence des avortements spontanés malgré des spermogrammes corrects [15].

2. Les anomalies caryotypiques prénatales

Hook et al [13] ont étudié la fréquence des anomalies de structure du caryotype sur plus de 27.000 amniocentèses : elle s'élève à 0,22 %. Cent trente six examens ont par ailleurs été réalisés en raison d'une exposition paternelle (ou maternelle) à un facteur mutagène : 2 anomalies de structure, soit 1,47 %, ont été retrouvées dans ce groupe et, dans les deux cas, l'exposition était paternelle. La fréquence des anomalies de structure du caryotype dans cette population particulière est ainsi significativement plus élevée que dans les autres indications du diagnostic prénatal.

Cependant une autre enquête [14] rapportant les résultats de 63 amniocentèses effectuées au cours de 98 grossesses correspondant pour 59 cas à un traitement masculin et pour les 39 autres à un traitement féminin (radiothérapie, chimiothérapie ou radio + chimiothérapie) ne signale aucune anomalie caryotypique.

Les résultats des enquêtes faites chez l'homme, quelle que soit leur nature, sont donc discordants. Remarquons en outre que beaucoup des séries étudiées sont courtes, que certaines d'entre elles, comme nous l'avons déjà souligné, ne comportent pas de

groupe témoins, que les enfants des mères et des pères traités sont souvent confondus, que les références concernant le taux d'anomalies dans la population normale sont parfois floues, que les protocoles thérapeutiques ne sont pas toujours précisément décrits et que leur hétérogénéité rend difficile l'interprétation des faits rapportés. La carence est enfin évidente en ce qui concerne le suivi des enfants à long terme. Ce manque apparaît d'autant plus que des travaux expérimentaux ont révélé que la chimiothérapie administrée au mâle pouvait entraîner des altérations qui, au delà des malformations, se traduisent chez la progéniture par des troubles essentiellement fonctionnels et compatibles avec la vie comme, par exemple, des troubles du comportement.

LES ETUDES EXPERIMENTALES

Ces études ont été effectuées chez le rat. Encore peu nombreuses mais assez démonstratives, elles concernent pour la plupart le cyclophosphamide, agent alkylant dont le pouvoir mutagène est bien établi, et parfois d'autres catégories d'antimitotiques comme les inhibiteurs de la synthèse de l'ADN, par exemple la procarbazine, ou comme les poisons des microtubules, par exemple la vinblastine. Toutes les expériences comportent l'administration de l'antimitotique au mâle, le croisement de celui-ci avec une femelle non traitée et l'étude de la progéniture. Dans l'ensemble, l'intensité des troubles observés chez celle-ci paraît dépendre de la place du croisement par rapport au traitement, des doses administrées et du type cellulaire concerné dans la spermatogénèse.

1. Croisement des animaux pendant le traitement

C'est l'équipe de Robaire qui a particulièrement étudié cette modalité [24]. L'effet dose y est particulièrement net quant au nombre moyen de petits par portée : plus la dose de

cyclophosphamide est élevée, plus les portées sont réduites (Figure 1), cela étant dû à l'augmentation des résorptions embryonnaires. Cet effet est également perceptible sur le taux des malformations et la chute du poids des foetus en fin de gestation (Figure 2). On note par ailleurs que les conséquences du traitement varient selon le type cellulaire concerné dans la spermatogénèse, lequel est déterminé par la période du croisement (Figure 2) : les pics de malformations et les chutes maximum de poids qui affectent la descendance semblent ainsi correspondre, à travers des mutations dominantes, à une atteinte des spermatoïdes et surtout des spermatogonies. Cette dernière catégorie cellulaire est évidemment très intéressante dans la mesure où l'on peut craindre que des sujets viables transmettent les anomalies et l'on va voir, plus loin, que l'hypothèse correspond à la réalité.

L'ensemble de ces résultats confirme donc l'idée que la qualité génétique des spermatozoïdes peut être altérée par certains facteurs de l'environnement tandis que leur pouvoir fécondant reste intact.

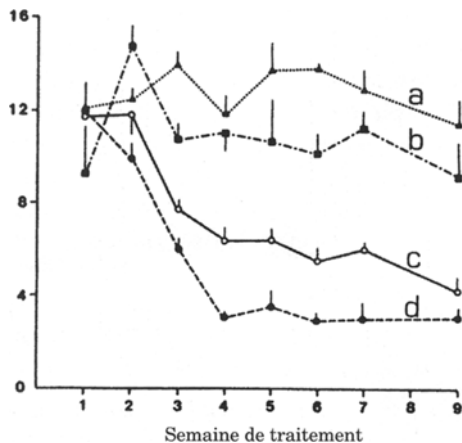


Figure 1 : Nombre moyen de petits par portée chez des femelles sacrifiées au 20^e jour. Les mâles ont été traités pendant 7 ou 9 semaines et croisés à la fin de chacune d'elles (sauf la 8^e). Témoins : a. Cyclophosphamide mg/kg/jour : b : 1.4 ; c : 3.4 ; d : 5.1 (d'après 24).

2. Croisement des animaux à distance du traitement

Les travaux qui vont être relatés maintenant concernent le cyclophosphamide et la vinblastine. Ils possèdent deux particularités :

- d'une part, ils étudient les effets du traitement après des durées variables de récupération de la spermatogénèse ;
- d'autre part, ils explorent non plus seulement les paramètres qui viennent d'être décrits mais, aussi, les troubles fonctionnels qui peuvent atteindre la descendance devenue adulte.

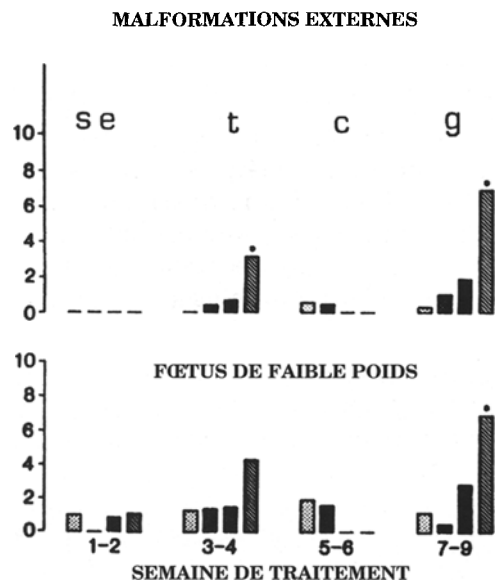


Figure 2 : Malformations externes et ralentissement de la croissance chez les foetus au 20^e jour de gestation, en fonction de la durée du traitement des mâles avant croisement. Le ralentissement de la croissance a été comptabilisé quand il correspondait à un déficit de plus de 25 % par rapport au poids moyen des témoins de chaque groupe. Témoins : pointillé ; cyclophosphamide mg/kg/jour : 1.4 (hachurés), 3.4 (noir), 5.1 (diagonales).

1-2 semaines : atteinte des spermatozoïdes épидидymaires (se)

3-4 semaines : atteinte des spermatoïdes (t)

5-6 semaines : atteintes des spermatozytes I (c)

7-9 semaines : atteinte des spermatogonies (g)

* $p < 0.05$ (d'après 24).

Les doses de cyclophosphamide administrées par voie intrapéritonéale à des rats mâles Wistar de 3 mois ont été de 10 mg/kg/jour/15 jours. L'effet sur la spermatogénèse s'est traduit par une diminution significative du nombre de spermatocytes I et des spermatoïdes dans les 20 premiers jours du traitement, suivie par la récupération d'un nombre normal au quarantième jour et d'un phénomène de rebond au-delà (Figure 3) [3].

a) Anomalies touchant la première génération.

L'intensité des troubles intéressant la progéniture paraît dépendre de la longueur du délai de récupération post-chimiothérapique :

- Si ce délai est long (100 jours, c'est-à-dire 2 cycles spermatogénétiques) [3], les rats ne présentent aucune autre anomalie qu'une altération de leurs capacités d'apprentissage dans la mesure où, chez eux, le succès nécessite un plus grand nombre d'essais que chez les témoins ; les mâles sont nettement plus touchés que les femelles (Figure 4). Il existe, ainsi, un contraste important entre la subtilité de

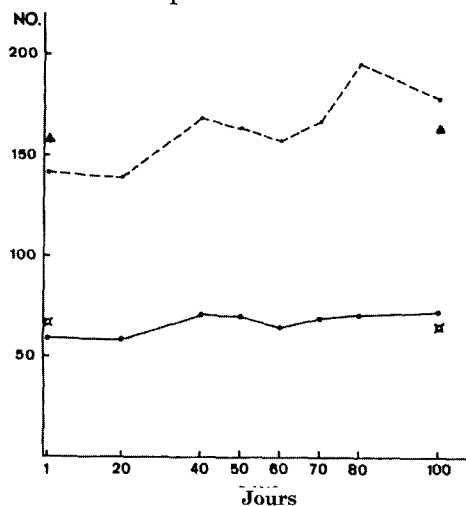


Figure 3 : Evolution du nombre moyen de spermatozoaires I (● — ●) et de spermatoïdes (— — —) en fonction du temps écoulé après la fin du traitement. □, Δ : témoins [3].

cette atteinte et les anomalies évidentes décrites précédemment et obtenues, au moins dans un cas (Figure 2 : 3-4 semaines) avec des doses cumulées plus faibles mais après des croisements se situant au cours même du traitement.

- Si ce délai est plus court (60 jours c'est-à-dire un cycle spermatogénétique augmenté des 10 jours de transit épидидymaire) [4] on note l'apparition de troubles beaucoup plus marqués :

- entre 0 et 40 jours, le nombre de morts est significativement augmenté (Figure 5), mais on ne note toujours ni malformations ni perturbations de la croissance ;

- chez l'adulte, la proportion des animaux échouant au test d'apprentissage est beaucoup plus élevée que normalement (Figure 6). En outre, les rats qui ont réussi l'apprentissage apprennent moins vite que les témoins, mais la différence n'est significative, là encore, que chez les mâles. Enfin, l'activité spontanée des rats est diminuée (Figure 7).

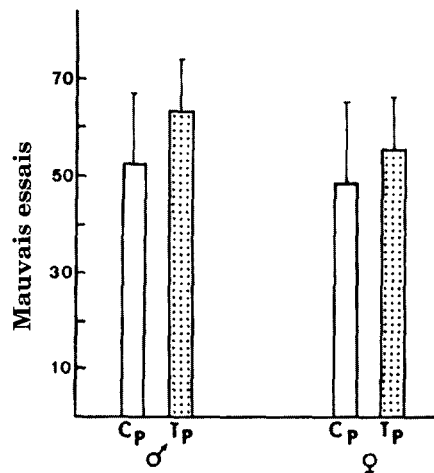


Figure 4 : 1ère génération F1 après récupération paternelle de 100 jours. Augmentation de la fréquence des mauvais essais avant réussite au test d'apprentissage (réaction conditionnée d'évitement), chez les animaux issus de pères traités - Cp : témoins. Tp : issus de pères traités. La différence n'est significative que chez les mâles ($P < 0.01$) (3).

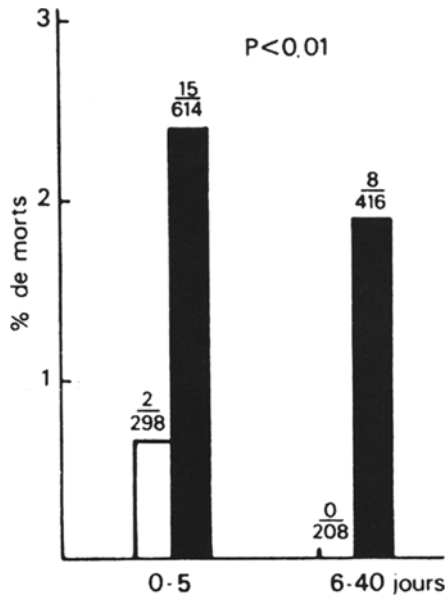


Figure 5 : F1 après récupération paternelle de 60 jours - Pourcentage de morts post-natales entre 0 et 40 jours. Colonnes blanches : témoins [4].

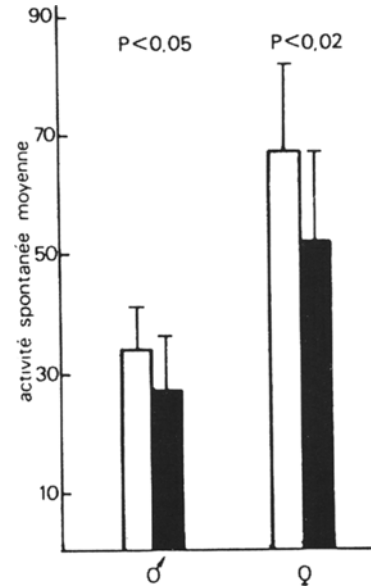


Figure 7 : F1 après récupération paternelle de 60 jours. Diminution de l'activité spontanée (open-field) de la population issue des mâles traités. Colonnes blanches : témoins [4].

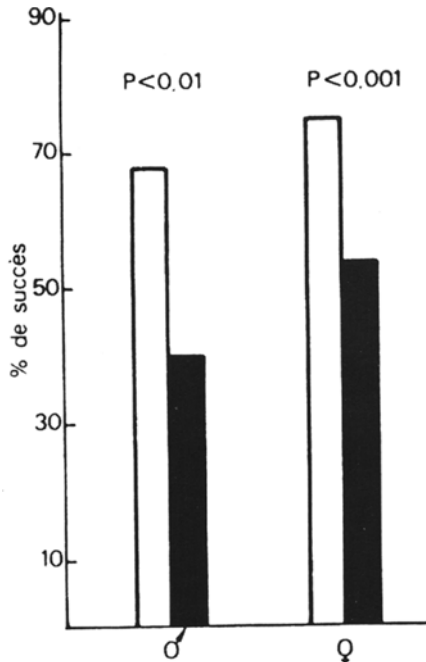


Figure 6 : F1 après récupération paternelle de 60 jours. Chute du taux de succès au test d'apprentissage de la population issue des mâles traités. Colonnes blanches : témoins [4].

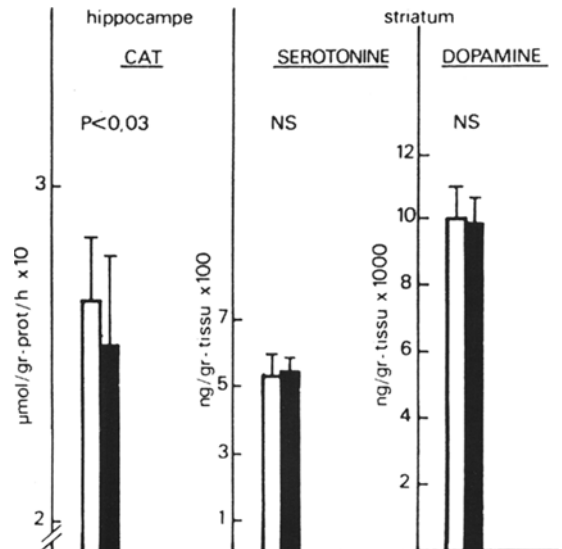


Figure 8 : F1 après récupération paternelle de 60 jours. Diminution de l'activité de la choline-acétyltransférase (CAT) de l'hippocampe chez les mâles issus des rats traités. La sérotonine et la dopamine du striatum, essentiellement impliquées dans des circuits moteurs, ne sont pas modifiées. Colonnes blanches : témoins [5].

Corrélativement, le cerveau des petits issus des pères traités présente une chute significative de l'activité d'un des supports de la mémoire, la choline acétyl transférase hippocampique (Figure 8) [5].

Aucune anomalie caryotypique n'était notée, par contre, dans les embryons d'une série parallèle [7].

Des résultats voisins avaient déjà été obtenus par Adams et coll. [1] mais l'étude avait porté sur des animaux consanguins et la progéniture avait été explorée avant la puberté, conditions qui laissent planer un doute sur les réactions d'animaux non consanguins et sur la persistance des troubles chez l'adulte. Les expériences précédentes ont donc apporté une réponse à ces deux questions.

b) Transmissions des anomalies à la deuxième et troisième génération

Nous avons examiné, dans le cas d'une récupération courte, la transmissibilité des troubles à la F2 : cette transmission existe et les anomalies observées correspondent à celles de la F1, tant en ce qui concerne la mortalité néo-natale qu'en ce qui concerne les anomalies comportementales et biochimiques [5, 6]. Autrement dit, les petits

enfants subissent le contre-coup d'un traitement administré au grand-père. Cette hérédité des troubles a été confirmée avec un autre cytostatique, la procarbazine : les pertes embryonnaires après implantation succédant à l'administration de cette substance au rat mâle avant croisement sont retrouvées à la seconde génération (Figure 9) [26].

La troisième génération a été obtenue en croisant entre eux a) des F2 "traités" (génération F3T), b) des F2 témoins (génération F3C) et c) des F2 traités et témoins (génération F3H). Les résultats sont assez inattendus et traduisent sans doute des réarrangements génétiques complexes. En effet, les femelles F2 "traitées" ont eu des portées réduites quelle que soit l'origine de leur partenaire (Figure 10). Par ailleurs, les mâles F3T ne présentent qu'un excès pondéral qui s'accroît avec l'âge (Figure 11), ce qui n'avait pas été observé auparavant, tandis que les F3 H présentent, sexes confondus, une augmentation des morts post-natales (Figure 12) et, pour les mâles seulement, une augmentation de poids plus discrète (Figure 11) et un déficit des capacités d'apprentissage (Figure 13) [9].

Dans l'ensemble, ces résultats permettent de conclure :

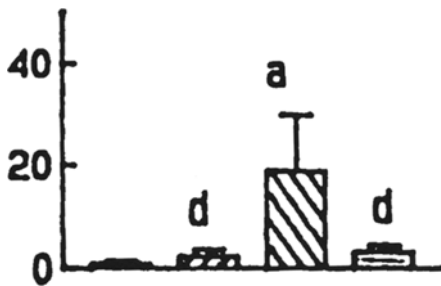


Figure 9 : Administration de procarbazine au rat mâle et croisement des animaux avec des femelles non traitées. A. Pertes embryonnaires post-implantation à la première génération. B. Pertes embryonnaires post-implantation concernant les gestations obtenues à partir des mâles de la première génération (d'après 26).

♀ \ ♂	F2 C	F2 T
F2 C	9.5 ± 2.7 a 21*	11.1 ± 1.4 c 11*
F2 T	6.7 ± 1.2 b 8*	8.3 ± 2.6 d 23*

Figure 10. Les femelles F2 "traitées" ont eu des portées de taille réduite quelle que soit l'origine de leur partenaire (F2 C : contrôles ; F2 T : animaux "traités". Test de Wilcoxon : a-b, c-d : p < 0.01 ; * nombre de portées) [9].

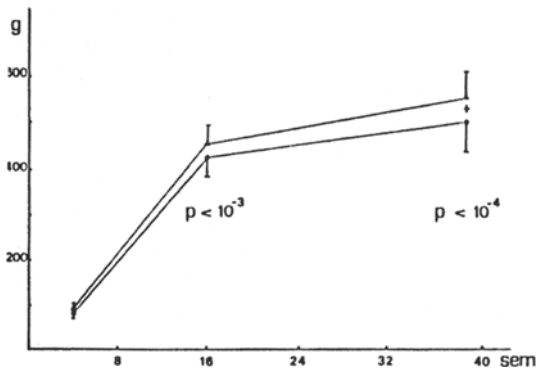


Figure 11 : F3 : Excès pondéral chez les mâles des deux groupes expérimentaux. F3 C : témoin - F3 T : animaux "traités" purs - F3 H : animaux issus de témoins et de "traités" mâles ou femelles [9].

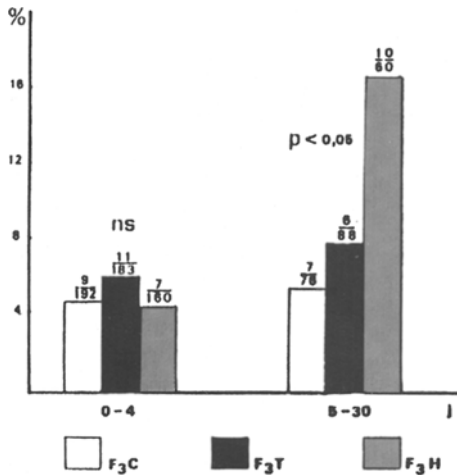


Figure 12 : F3 : Augmentation de la mortalité post-natale chez les sujets F3 H [9].

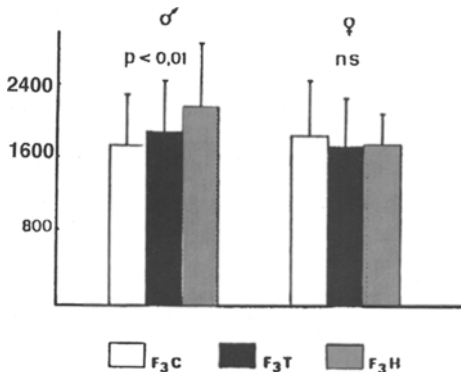


Figure 13 : F3 : Augmentation de la durée totale des stimulations au cours de l'apprentissage chez les mâles F3 H (9).

- à l'existence de mutations paraissant dominantes, induites dans les gamètes par le cyclophosphamide ;
- que ce sont sans doute les spermatogonies paternelles qui sont le siège de ces mutations puisque les anomalies succèdent, chez les progénitures, à un ou deux cycles de récupération post-chimiothérapique ;
- à la possibilité de phénomènes de réparation génique au cours de la spermatogénèse ou dans l'embryon, puisque le délai de récupération semble jouer un rôle important dans l'intensité des troubles. Ce processus existe effectivement chez le rat et chez l'homme mais on sait que, dans les deux cas, son efficacité varie selon les individus [12] ;
- que les mutations obtenues paraissent beaucoup plus fréquentes que celles qui sont à l'origine de malformations ;
- que, dans les conditions de nos expériences, le génome mâle semble plus fragile que le génome femelle, ce qui correspond à ce que nous avons déjà mis en évidence en ce qui concerne l'influence du vieillissement paternel sur la qualité de la progéniture [2] ;
- qu'il semble exister un continuum d'intensité, d'une part entre les différentes anomalies géniques et, d'autre part, entre leurs différentes traductions phénotypiques.

L'origine mutagène des anomalies que nous observons est corroborée par l'absence d'effet d'un autre cytostatique, la vinblastine. Celle-ci, étant un poison du fuseau, agit sur la réalisation de la mitose et non sur l'ADN lui-même : les multiplications cellulaires de la spermatogénèse sont ainsi ralenties, sans pour autant que l'information génétique soit perturbée [4]. Outre son intérêt fondamental, cette notion pourrait évidemment avoir des conséquences pratiques.

Il faut souligner par ailleurs que les lésions géniques en cause aboutissent à des

troubles plus fréquents que les mutations évidentes dites ponctuelles, dont on sait qu'elles sont très rares. Or, d'après certains travaux, les mutations intéressant les groupes polygéniques responsables de caractères phénotypiques complexes seraient elles-mêmes beaucoup plus fréquentes que les mutations ponctuelles. On aurait peut-être là, au moins dans le cadre expérimental, une explication à la grande fréquence des anomalies fonctionnelles, en particulier cérébrales. Le cerveau est en effet la structure dont la détermination est la plus polygénique de l'organisme : on y trouve plus de 50 000 ARNm différents [25].

Pour terminer sur ce type de risques, mentionnons que des travaux récents ont montré que l'ADN mitochondrial était plus fragile que celui du noyau vis à vis des mutations [27]. Les altérations de l'ADN mitochondrial entraînant une chute du potentiel des phosphorylations oxydatives on a là, bien que les mitochondries du spermatozoïde ne représentent que 0,1 % du stock mitochondrial du zygote, un autre impact possible des facteurs mutagènes.

CONCLUSION

Le génome paternel est donc délicat. Il faut cependant souligner que les résultats dont nous venons de parler ont été obtenus chez l'animal et qu'il est abusif de considérer que ce qui concerne le rat concerne toujours l'homme.

Deux faits semblent pourtant leur être communs. D'une part, il existe une dissociation entre le processus de la fécondation et la qualité du conceptus. D'autre part, le développement du cerveau s'avère extrêmement sensible, et ses perturbations fonctionnelles d'autant plus préoccupantes qu'elles peuvent être très fines et compatibles avec la vie. Par ailleurs, nous n'avons pas exploré l'éventualité d'autres types d'anomalies comme la susceptibilité au cancer, aux infections etc.

Or, nous agissons sur des systèmes que nous ne connaissons pas ou peu. Si notre génome et notre ontogénèse paraissent solides, depuis des millions d'années, relativement à ce qui les entourait et avait contribué à les construire, ils sont peut-être fragiles dans le milieu que nous leur offrons : la vie, jusqu'à présent, n'avait pas été confrontée aux cytostatiques. Par ailleurs, nous venons de voir que, au moins chez l'animal, les anomalies résultant de certaines lésions de l'ADN induites par l'environnement pouvaient être fréquentes, subtiles, tardives et transmissibles. Sommes nous concernés par ce type de risques ? Cela reste à prouver. Il semble en tous cas que, dans l'incertitude, ces résultats devraient systématiquement conduire :

- à la conservation du sperme avant tout traitement présentant un risque mutagène ;
- à une contraception d'au moins deux ans à partir de la fin du traitement ;
- au suivi à très long terme des enfants nés de pères ainsi traités.

REFERENCES

1. ADAMS PM, FABRICANT JD., LEGATOR MS. : Cyclophosphamide induced spermatogenic effects detected in the F1 generation by behavioral testing. *Science*, 1981 ; 211 : 80-82.
2. AUROUX M. : Decrease of learning capacity in offspring with increasing paternal age in the rat. *Teratology*. 1983, 27, 141-148.
3. AUROUX M. and DULIOUST E. : Cyclophosphamide in the male rat : Behavioral Effects in the Adult Offspring. *Behav. Brain Res.*, 1985 ; 16 : 25-36.
4. AUROUX M. DULIOUST E., NAWAR NNY and YACOUB SG. : Antimitotic Drugs (Cyclophosphamide and Vinblastine) in the male rat : Deaths and Behavioral Abnormalities in the Offspring. *J. Androl.*, 1986, 7 : 378-386.
5. AUROUX M. DULIOUST E. NAWAR NY., YACOUB SG., KEMPF EH., EBEL AB. : Cyclophosphamide in the male rat : cerebral biochemical changes in progeny. *Biomed. Pharmacother.* 1990, 44, 519-523.

6. AUROUX MR. DULIOUST EJB., NAWAR NNY., YACOB SG., MAYAUX MJ., SCHWARTZ D., DAVID G. : Antimitotic drugs in the male rat. Behavioral abnormalities in the second generation. *J. Androl.*, 1988, 9 : 153-159.
7. AUROUX M., DULIOUST E., SELVA J., RINCE P. : Cyclophosphamide in the F0 male rat : physical and behavioral changes in three successive adult generations. *Mutat. Res.* 1990, 229 : 189-200.
8. BLATT J., MULVIHILL JJ., YOUNG RG. POPLACK DG. : Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am. J. Med.*, 1980, 69 : 828-832.
9. DULIOUST E., NAWAR NY. YACOB S., KEMPF E., EBEL A. and AUROUX M. : Cyclophosphamide in male rat : new pattern of anomalies in the third generation. *J. Androl.*, 1989, 10 : 296-303.
10. GENESCA A., CABALLIN MR., MIRO R., BENET J., BONFILL X., EGOZCUE J. : Human sperm chromosomes : long-term effect of cancer treatment. *Cancer. Genet. Cytogenet.* 1990, 46 : 251-260.
11. GENESCA A., MIRO R., CABALLIN MR., BENET J., GERMA JR., EGOZCUE J. : Sperm chromosome studies in individuals treated for testicular cancer. *Hum. Reprod.* 1990, 5 : 286-290.
12. HOFNUNG M. : Mécanismes moléculaires de la réponse adaptative aux agents alkylants. *Biochimie*, 1985, 67 : 10/11, IX-XIV.
13. HOOK FB., SCHREINEMACHER DM., WILLEY AM., CROSS PK. : Rates of mutant structural chromosomal rearrangements in human fetuses : data from prenatal cytogenetic studies and association with maternal age and paternal mutagen exposure. *Am. J. Hum. Genet.*, 1983, 35 : 96-109.
14. JOYE M., MARMOR D., TAILLEMITE JL. : Grossesses après et/ou sous chimiothérapie ou radiothérapie. *Reprod. Hum. Horm.*, 1989, 11 : 27-31.
15. KREUSER ED., HETZEL WD., HEIT W., HOELZER D., KURRLE E., XIROS N., HEIMPEL H. : Reproductive and endocrine gonadal functions in adults following multidrug chemotherapy for acute lymphoblastic or undifferentiated leukaemia. *J. Clin. Oncol.*, 1988, 6 : 588-595.
16. LANGMAN J. : Embryologie médicale, Masson, Paris 1976, 455 pp.
17. LI FP., GRIMBERG K., GELBER RE., SALLAN SE., FLAMANT F., GREEN DM., HEYN RM., MEADOWS AT. : Out-come of progeny in survivors of Wilm's tumor. *J.A.M.A.*, 1987, 257 : 216-219.
18. LI FP., JAFFE M. : Progeny of childhood cancer survivors. *Lancet*, 1974, 2 : 704-714.
19. MARMOR D., JOYE N., TAILLEMITE JL. : La qualité du conceptus après maladie oncologique. *Bull. Soc. Androl. (SALF)*. 1989, 3 : 40-43.
20. MARTIN RH., HILDEBRAND K., YAMAMOTO J., RADEMAKER A., BARNES M., DOUGLAS G., ARTHUR K., RINGROSE T., BROWN IS. : An increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy. *Mutat. Res.* 1986, 174 : 219-225.
21. RAMEL C. : Polygenic effects and genetic changes affecting quantitative traits. *Mutat. Res.*, 1983, 114 : 107-116.
22. SCHWEISGUTH O. : L'avenir des enfants guéris d'un cancer. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1985, 42 : 3-9.
23. SENTURIA YD., PECKMAN CS., PECKMAN MJ. : Children fathered by men treated for testicular cancer. *Lancet*, 1985, 11 : 766-769.
24. TRASLER JM., HALES BF., ROBAIRE B. : Chronic low dose cyclophosphamide treatment of adult male rats : effect on fertility, pregnancy outcome and progeny. *Biol. Reprod.*, 1986, 34 : 275-283.
25. VAN NESS J., MAXWELL I. and HAHN W. : Complex population of non polyadenylated in mRNA in mouse brain., *Cell.* 1979, 18 : 1341-1349.
26. VELEZ DE LA CALLE JF., and JEGOU B. : Prevention by a contraception of anti-cancer drug induced sterility and genotoxicity in male rats. *Cancer Res.* , 1990, 50, 1308-1315.
27. WALLACE DC. : Mitochondrial genetics : a paradigm for aging and degenerative diseases ? *Science.* 1992, 256 : 628-632.

ABSTRACT

Chemotherapy in the male : Risks for progeny

M. AUROUX

Up to now, studies concerning the progeny of males undergoing chemotherapy have been difficult to interpret because of their heterogeneity and conflicting nature. Moreover, the long term follow up of children has not been carried out.

Experimental studies carried out with the cytostatic drug cyclophosphamide have shown that if mating of male rats takes place during the treatment, the

frequency of post-implantation losses and fetal malformations increases. If this mating takes place after a recovery period of one to two seminiferous cycles, there is no malformation but only neonatal deaths, and behavioral disorders in adult progeny including diminished learning capacity. These abnormalities are inherited and can present the characteristics of dominant autosomic syndromes. Biochemical analyses of the brains of the first and second generation offspring from treated males show a decrease in two biochemical substrates of memory : hippocampal choline acetyltransferase and fronto-parietal cortex norepinephrine. Abnormalities can also present complex genetic rearrangements

revealed in the third generation by, amongst other things, increases in weight gain. Finally, the experimental results suggest that genetic repair may be possible with time.

These data and the uncertainty concerning the consequences of chemotherapy in males should systematically lead to :

- the cryopreservation of sperm before any mutagenic treatment ;
- a minimum of two years contraception from the end of treatment ;
- the long term follow up of children born from treated fathers.

Key Words : chemotherapy - spermatogenesis - mutations - progeny.