

Effets de la radiothérapie sur la fonction testiculaire de l'adulte

J.M. BACHAUD*, C. ALZIEU*, L. BUJAN**

*Département de Radiothérapie du Centre Claudius Regaud, 20-24 rue du Pont Saint-Pierre, 31052 Toulouse Cedex ; ** Centre de Stérilité Masculine et CECOS Midi-Pyrénées, CHU de Toulouse-La Grave.

RESUME

En radiothérapie, les faibles doses provenant du rayonnement diffusé sont suffisantes pour léser les organes très radio-sensibles situés à proximité du volume traité tels que les testicules. Les études réalisées en dose unique sur des volontaires ont montré que des doses inférieures à 10 cGy n'entraînent aucune lésion détectable par spermogramme ou biopsie testiculaire. Une oligospermie sévère s'installe à partir de 15 cGy et 90% des patients sont azoospermiques après 100 cGy. En règle, les irradiations thérapeutiques ne sont pas délivrées en dose unique mais selon un protocole fractionné afin d'obtenir un effet différentiel entre tissu sain et tissu tumoral. A dose égale, ces irradiations fractionnées sont à l'origine de lésions germinales testiculaires plus importantes et plus durables que les irradiations en dose unique. Ainsi des doses fractionnées supérieures à 50 cGy entraînent une azoospermie dans 100% des cas. Cette azoospermie n'est que transitoire jusqu'à 200 cGy, la récupération pouvant cependant être incomplète et ne survenir que plusieurs années après l'irradiation. Au-delà de 200 cGy, il existe un risque d'azoospermie définitive. Les spermatogonies sont les cellules les plus radio-sensibles de la

lignée. Leur atteinte conditionne l'effet de la radiothérapie sur la fertilité. En pratique courante, l'hypogonadisme clinique est exceptionnel, ce qui prouve la relative radio-résistance des cellules de Leydig. Cependant, les études fonctionnelles montrent que les taux sériques de LH s'élèvent lorsque la dose testiculaire augmente, les taux de testostérone restant initialement dans les limites de la normale.

Mots clés : spermatogénèse; fonctions testiculaires ; radiothérapie; effet dose-réponse.

Les progrès réalisés en matière de qualité des faisceaux, de balistique des irradiations et de dosimétrie ont considérablement raréfié les complications majeures de la radiothérapie portant sur des organes vitaux tels que poumons, coeur, système nerveux central ou tractus digestif. Ces progrès, ne peuvent empêcher des organes particulièrement radio-sensibles d'être lésés lors de l'irradiation de tumeurs situées dans leur voisinage immédiat. C'est le cas des testicules, dont la radio-sensibilité est telle qu'ils sont susceptibles d'être lésés par les très faibles doses délivrées par le rayonnement diffusé, rayonnement qui peut atteindre les testicules alors que les bourses sont à 20 cm ou plus des limites du volume traité.

La toxicité testiculaire induite par la radiothérapie pénalise particulièrement les sujets jeunes porteurs d'une affection de

bon pronostic telles que la maladie de Hodgkin ou le cancer du testicule. Cette toxicité s'exerce essentiellement sur la lignée germinale, faisant craindre une stérilité chez les patients guéris. Nous n'envisagerons dans cette revue que les conséquences de l'irradiation sur les fonctions germinales et endocrines du testicule, sans aborder le problème des effets secondaires sur le patrimoine génétique et la descendance.

RADIOTHERAPIE ET IRRADIATION TESTICULAIRE : GENERALITES

La radiothérapie externe (ou trans-cutanée) utilise en pratique courante deux types de rayonnements de haute énergie: les photons et les électrons. Les photons émis par un Télécobalt (rayons g) ou par un accélérateur linéaire (rayons X) ont une grande pénétration tissulaire et peuvent ainsi traiter des tumeurs profondes. A l'opposé, les électrons ont un parcours fini qui leur permet de traiter une épaisseur de tissu donnée. Cette épaisseur, fonction de l'énergie, est comprise en pratique courante entre 1 et 5 cm.

En radiothérapie, l'unité de dose est le gray (Gy) ou le centigray (cGy), expression de la quantité d'énergie absorbée par les tissus irradiés. En dehors de situations palliatives ou de certains protocoles d'irradiation corporelle totale avant greffe de moëlle, les irradiations ne sont pas délivrées en dose unique mais selon un fractionnement qui est classiquement de 5 séances hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy chacune. Ce fractionnement de la dose majore l'effet de la radiothérapie sur la tumeur tout en réduisant ses effets sur les tissus sains. Historiquement, le testicule a d'ailleurs joué un rôle essentiel dans cette découverte. C'est en effet en se servant du testicule de bouc comme modèle de tumeur solide que Claudius Regaud a mis en évidence en 1911 qu'une même dose délivrée en un temps

plus long augmentait le taux de stérilisation des animaux tout en réduisant les radio-lésions scrotales [17].

Au cours d'une irradiation thérapeutique, la toxicité testiculaire est évidemment très différente selon que les testicules sont ou non inclus dans les champs d'irradiation. Les testicules peuvent être la cible même de l'irradiation lorsqu'ils sont le siège d'une infiltration néoplasique (cas des localisations testiculaires des leucoses aiguës) ou simplement faire partie du volume-cible (cas des irradiations corporelles totales avant greffe de moëlle). Ils sont alors inclus dans le volume traité et la fonction testiculaire est délibérément compromise. Lorsqu'ils ne sont pas directement intéressés par le processus tumoral, les testicules sont exclus du volume traité. Cependant, bien que la situation anatomique des bourses permette facilement leur exclusion du volume-cible, les testicules reçoivent quand même une certaine dose d'irradiation lorsque le traitement est réalisé en photons de haute énergie du Télécobalt ou d'un accélérateur linéaire. En effet, que la protection testiculaire soit assurée par le colimateur de la machine (cas des champs carrés ou rectangulaires) ou par des protections plombées interposées dans le faisceau (cas des champs de forme complexe), une certaine quantité de photons filtre à travers le matériau de protection. De plus, lorsque les photons issus de l'appareil de traitement (rayonnement primaire) interagissent avec la matière, ils donnent naissance à des photons diffusés dont une partie sort du champs d'irradiation, pouvant atteindre des organes sains situés à distance (Figure 1). Une irradiation testiculaire non négligeable peut résulter de ces deux phénomènes. Son importance dépend bien sûr de la dose totale délivrée mais aussi de la taille des champs, de la proximité des testicules et de l'énergie du faisceau de photons. A titre d'exemple, la dose reçue par les testicules au cours d'une irradiation sous-diaphragmatique en RX de 10 MV pour maladie de

Hodgkin varie entre 0,5 et 10% de la dose délivrée au centre du volume-cible, soit une irradiation testiculaire de 18 à 360 cGy pour un niveau de dose couramment délivré de 36 Gy (Figure 2). En dehors des irradiations sous-diaphragmatiques pour lymphomes, ce sont les tumeurs pelviennes, les métastases ganglionnaires inguinales et les sarcomes des parties molles des cuisses qui sont responsables des irradiations testiculaires les plus importantes. Ainsi, d'après Shapiro, une irradiation réalisée en RX de 6 MV par un champs carré de 12 x12 cm dont un bord est à 15 cm des testicules leur délivre près de 1% de la dose totale, soit 50 cGy pour une dose anti-tumorale de 50 Gy. Si le bord du champs est à 10 cm des testicules, la dose testiculaire approche 2% soit près de 100 cGy dans l'exemple précédent [24].

MATERIEL D'ETUDE CHEZ L'HOMME

1. Irradiations en dose unique

Les études réalisées chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki ou après expositions accidentelles (accidents de réacteurs

nucléaires notamment) ne seront pas envisagées ici. Ce sont en effet de bons modèles pour l'étude épidémiologique des mutations mais le type de rayonnement (mélange de rayons g, b et de neutrons) et les incertitudes de la dosimétrie ne permettent pas l'étude fiable de la fonction testiculaire.

La toxicité testiculaire des irradiations en dose unique chez l'adulte sain a été étudiée par Paulsen et Rowley à la fin des années 60 sur des "volontaires" des pénitenciers des états de Washington et d'Orégon [18]. Très discutables sur le plan éthique, ces études prospectives sont cependant précieuses car techniquement bien réalisées. Après spermogramme initial, 67 sujets sains âgés de 25 à 52 ans ont reçu une irradiation testiculaire réalisée en photons X de 250 kV. Des doses croissantes de 8 à 600 cGy ont été délivrées sur le scrotum, avec mesure dosimétrique précise. Ces études ont évalué les modifications du spermogramme et ont comporté des dosages hormonaux ainsi qu'un certain nombre de biopsies testiculaires.

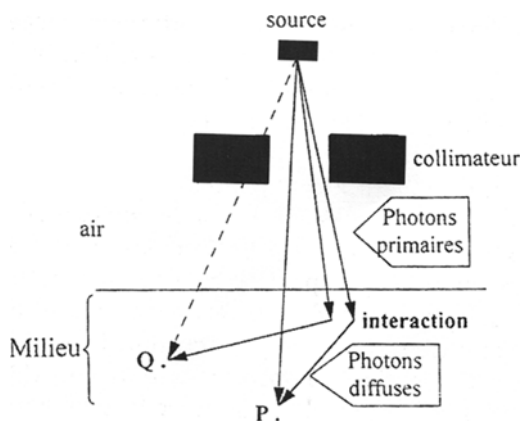


Figure 1 : la dose dans le milieu. Le point P situé dans le volume-cible est irradié par les photons primaires et les photons diffusés. Le point Q situé hors du volume-cible reçoit une faible dose provenant du rayonnement diffusé et d'une partie du rayonnement primaire qui filtre à travers le collimateur.

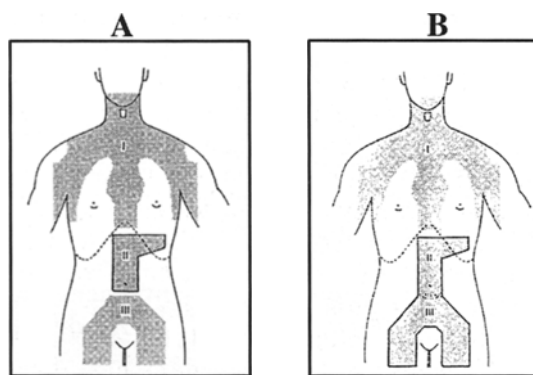


Figure 2 : dose reçue par les testicules au cours de l'irradiation sous diaphragmatique d'une maladie de Hodgkin. Pour une dose de 36 Gy, les testicules reçoivent 0,5-1% de la dose totale soit 18-36 cGy (cas A) ou 5-10% de la dose totale soit 180-360cGy (cas B).

2. Irradiations en dose fractionnée

Les études réalisées lors des irradiations thérapeutiques sont essentielles car la toxicité des doses fractionnées est totalement différente de celle des doses uniques. Malheureusement ces études sont souvent beaucoup moins fiables que celles de Paulsen et Rowley. Il s'agit en effet dans la plupart des cas d'études rétrospectives, portant sur des irradiations dont le fractionnement varie d'une étude à l'autre et dont la dosimétrie est imprécise car faite *a posteriori* sur des points situés en dehors des faisceaux. De plus, les sujets étudiés sont des patients dont la qualité du spermogramme pré-thérapeutique est incertaine. C'est le cas des patients ayant reçu une irradiation testiculaire dans le cadre du traitement d'une leucose aigüe lymphoblastique [5-7, 23, 25]. Le jeune âge de ces malades, le possible retentissement fonctionnel de l'infiltration leucémique des gonades, la réalisation systématique de chimiothérapies et la fréquence des irradiations encéphaliques rendent difficiles l'interprétation des résultats. Le deuxième groupe de sujets étudié est représenté par les patients traités par orchidectomie puis irradiation ganglionnaire pour un cancer testiculaire [1, 2, 10, 11, 21]. La difficulté des études provient dans ce cas de la fréquence des anomalies gonadiques pré-thérapeutiques dans ce groupe de patients [20]. En définitive, ce sont les études réalisées sur les patients irradiés pour des tumeurs malignes non testiculaires qui semblent les plus fiables. Cependant, des anomalies testiculaires pré-thérapeutiques ont été également décrites dans des affections telles que la maladie de Hodgkin [16] et il n'est pas toujours facile, à la lecture des articles, d'être sûr qu'aucun des patients étudiés n'ait reçu de chimiothérapie. Ces réserves soulignent l'importance des spermogrammes pré-thérapeutiques, malheureusement souvent absents dans les études rétrospectives.

EFFET DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LA FONCTION GERMINALE

Les conséquences de l'irradiation testiculaire sur le spermogramme et sur les biopsies testiculaires sont présentées en détail dans la revue générale de Meistrich et Van Beek [14].

1. Résultats histologiques

La lignée spermatocytaire débute avec les spermatogonies dont il existe 2 types principaux: les spermatogonies A et B. En fonction de l'aspect de leur chromatine, les spermatogonies A sont divisées chez l'homme en spermatogonies A_{dark} (A_d) et A_{pale} (A_p). Il est admis que ce sont les spermatogonies A_p qui alimentent les compartiments ultérieurs, leur division donnant naissance selon les besoins soit à une nouvelle spermatogonie A_p soit à une spermatogonie B. Les spermatogonies A_d seraient des cellules quiescentes en phase G_0 et représenteraient le véritable compartiment de réserve des cellules souches spermatocytaires [14].

Dans l'étude de Rowley et al [18], les biopsies testiculaires ont permis d'évaluer avec précision les effets des irradiations en dose unique sur les différents types cellulaires de la lignée germinale. Les spermatogonies se présentent comme les éléments les plus radio-sensibles de la lignée, des anomalies morphologiques et quantitatives étant notées sur ces cellules à tous les niveaux de doses à partir de 10 cGy. Cependant, à l'intérieur de ce compartiment des spermatogonies, il existe des différences de radiosensibilité selon les types cellulaires. Ainsi, 14 jours après une dose testiculaire de 100 cGy, il persistait chez un sujet biopsié 83% des spermatogonies A_d contre 11% seulement des spermatogonies A_p et 1% des spermatogonies B. Les spermatocytes et les spermatides apparaissent plus radio-résistants. Ainsi, les spermatocytes sont fonctionnellement lésés à partir de 200-300 cGy et morphologiquement lésés à partir de

400-600 cGy. Les spermatides ne présentent pas de radio-lésions apparentes quel que soit le niveau de dose mais semblent fonctionnellement lésées à partir de 400-600 cGy.

Au total, ce sont les spermatogonies Ap et des spermatogonies B qui sont les cellules les plus radio-sensibles de la lignée. Après irradiation testiculaire à faible dose, la dépopulation de ces 2 compartiments a pour conséquence une dépopulation progressive des compartiments suivants qui sont certes moins radio-sensibles mais qui se dépeuplent car leurs cellules poursuivent leur maturation sans être renouvelées.

2. Résultats sur le spermogramme

Les conséquences de l'irradiation testiculaire sur le spermogramme peuvent être schématiquement séparées en trois phases. La première phase représente l'intervalle de temps durant lequel la numération des spermatozoïdes dans l'éjaculat reste encore sensiblement normale. Après irradiation à faible dose, cette phase dure environ 8 semaines et correspond à la maturation et au transport dans les voies génitales des cellules germinales survivantes à l'irradiation, c'est à dire essentiellement des spermatocytes et spermatides. En effet, dans le testicule humain, la durée de vie combinée de ces deux types cellulaires est d'environ 46 jours et leur transport dans l'épididyme et les canaux déférents dure 4 à 12 jours. Cette phase peut être considérablement raccourcie en cas d'irradiation à forte dose, car la destruction cellulaire ne concerne plus seulement les spermatogonies mais également les cellules plus matures de la lignée.

Après cette période initiale de 8 semaines, la numération des spermatozoïdes diminue avec installation progressive d'une oligo ou d'une azoospermie. L'atteinte est maximale 2 à 8 mois après l'irradiation, cet intervalle de temps étant d'autant plus court que la dose délivrée est importante [3]. La fré-

quence de survenue de l'azoospermie est fonction de la dose délivrée mais les résultats diffèrent selon que l'irradiation a été réalisée en dose unique ou fractionnée. Après irradiations expérimentales en dose unique, les résultats sont les suivants [14, 18] :

- <10 cGy → aucun effet
- 15 cGy → oligospermie
- 20 cGy → azoospermie dans 10% des cas
- 35 cGy → azoospermie dans 50% des cas
- 100 cGy → azoospermie dans 90% des cas
- ≥150 cGy → azoospermie dans 100% des cas

En ce qui concerne les irradiations thérapeutiques en dose fractionnée, les deux revues de la littérature réalisées par Ash [3] et par Meistrich et Van Beek [14] montrent qu'une oligospermie est observée à partir de 10 cGy tandis qu'une azoospermie est notée chez 100% des patients à partir de 35-50 cGy. Le fractionnement de la dose augmente donc le risque d'azoospermie.

La 3ème phase est la phase de récupération, définie par la réapparition de spermatozoïdes dans le sperme. Cette réapparition est d'autant plus tardive que la dose est élevée et que l'irradiation est réalisée en doses fractionnées. Ainsi, après irradiation expérimentale en dose unique, la récupération débute au 6ème mois après 20 cGy, au 11ème mois après 200 cGy et au 24ème mois après 600 cGy. Jusqu'à 600 cGy, aucun sujet n'est resté azoospermique au 24ème mois [18]. Après irradiation en dose fractionnée, la récupération débute au 6ème mois après 20 cGy, au 12ème mois après 100 cGy et au 24ème mois après 200 cGy [14]. Au-delà de 200 cGy en irradiation fractionnée, la récupération est incertaine. Ainsi, dans l'étude compilative de Meistrich et Van Beek, les 6 patients ayant reçu entre 250 et 312 cGy restaient azoospermiques à la date de leur dernière consultation, soit 26 à 168 mois après l'irradiation [14]. La récupération peut cependant être très tardive. Ainsi, Sanderman rapporte le cas de

deux patients ayant reçu des doses testiculaires comprises entre 210 et 312 cGy et chez qui la récupération est survenue après un délai de 12 et 14 ans [19].

Après irradiation en dose unique, la normalisation complète du spermogramme survient en 9 à 18 mois pour des doses ne dépassant pas 100 cGy, 30 mois pour des doses comprises entre 200 et 300 cGy et 5 ans ou plus pour des doses comprises entre 400 et 600 cGy [18]. Après irradiation en dose fractionnée, les chances de récupération complète sont plus faibles et les délais plus longs qu'après irradiation en dose unique. Kinsella et al. rapportent que 2 patients ayant reçu des doses testiculaires de 55 et 70 cGy dans le cadre du traitement d'une maladie de Hodgkin ont présenté une oligospermie qui a régressé en 16 et 21 mois [13]. Dans d'autres études, la récupération d'un spermogramme normal s'est révélée plus aléatoire. Ainsi, 50% seulement d'un groupe de patients irradiés pour cancer du testicule (doses testiculaires comprises entre 20 et 130 cGy) avaient récupéré un spermogramme normal au 39ème mois post-thérapeutique [4]. Hahn et al. obtiennent le même résultat dans une série de 14 patients traités pour un séminome testiculaire (doses testiculaires comprises entre 32 et 114 cGy), 7 patients seulement ayant récupéré un spermogramme normal en 45 à 105 semaines [10].

Au total, la toxicité d'une irradiation sur la fonction spermatique est plus marquée lorsque cette irradiation est réalisée en dose fractionnée. Les résultats sont résumés dans le tableau 1. A l'état normal, les spermatogonies A₁ ne sont pas en cycle, ce qui leur confère une relative radio-résistance par rapport aux autres spermatogonies. Il est probable que, après irradiation, les spermatogonies A₁ survivantes entrent en cycle pour tenter de compenser les pertes subies par les compartiments de spermatogonies A_p et B. Ainsi, les capacités de récupération du tissu germinal et le délai de

cette récupération dépendent directement du nombre de spermatogonies A₁ survivantes, c'est à dire en définitive de la dose délivrée et du fractionnement éventuel de cette dose. En effet, l'entrée en cycle de ces cellules quiescentes augmente leur radiosensibilité, ce qui explique au moins en partie le fait qu'une irradiation testiculaire est plus toxique lorsqu'elle est réalisée en dose fractionnée qu'en dose unique.

FONCTION ENDOCRINE

1. FSH

L'élévation de la FSH est la principale modification endocrinienne survenant après irradiation testiculaire. Ce n'est pas un effet direct de l'irradiation mais simplement la conséquence de la déplétion de l'épithélium germinal. Dans une étude portant sur 37 patients irradiés pour sarcome des parties molles, Shapiro a étudié les modifications des taux sériques de FSH, LH et de la testostérone [24]. Les patients ont été divisés en 3 groupes selon la dose testiculaire reçue : <50 cGy, 50-200 cGy ou >200 cGy. Dans cette étude, l'élévation du taux de FSH a été maximale au 6ème mois, ayant ensuite régressé entre le 6ème et 12ème mois. A terme, le taux de FSH s'est normalisé dans le groupe de patients ayant reçu une dose testiculaire <50 cGy. Pour les 2 groupes de patients ayant reçu une dose testiculaire >50 cGy, les taux de FSH sont restés élevés au 30ème mois, cette élévation résiduelle n'étant cependant statistiquement significative que pour le groupe de patients ayant reçu une dose testiculaire >200 cGy. Cette élévation résiduelle des taux de FSH peut s'expliquer par l'absence de récupération complète de l'épithélium germinal et/ou par l'existence de lésions des cellules de Sertoli se traduisant par une diminution de la sécrétion d'inhibine avec dysfonctionnement du rétro-contrôle exercé par ces cellules sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Tableau 1 : Conséquences des irradiations en doses fractionnées sur la fonction germinale du testicule. D'après M.L. Meistrich et M.E. Van Beek [14].

Dose testiculaire (cGy)	Effet sur le spermogramme	Installation de l'azoospermie (mois post-théra.)	Début de la récupération (mois post-théra.)	Récupération
< 10	Aucun effet	-	-	-
10-30	Oligospermie transitoire	-	-	Complète
30-50	Azoospermie	4-12	8-26	Complète
50-100	100% azoospermie	3-10	11-26	Parfois incomplète
100-200	100% azoospermie	2-9	11-36	Parfois incomplète
200-300	100% azoospermie	2	2-14 ans	Risque d'azoospermie définitive (?)
> 300	100% azoospermie	2	-	Azoospermie définitive (?)

Kinsella, dans une étude réalisée sur 17 patients traités pour maladie de Hodgkin et ayant reçu des doses testiculaires comprises entre 6 et 70 cGy, confirme l'élévation des taux de FSH à partir de 20 cGy avec retour à la normale en 12 à 24 mois [13].

2. LH et testostérone

En pratique courante l'hypogonadisme clinique est exceptionnel après irradiation testiculaire, ce qui prouve la relative radio-résistance des cellules de Leydig. Cependant, les études fonctionnelles plus fines basées sur les modifications des taux sériques de LH et de testostérone, montrent qu'un dysfonctionnement de ces cellules est fréquent après irradiation gonadique. Ainsi, il apparaît que des doses de 20-24 Gy délivrées en 10 fractions et 2 semaines sur les testicules de sujets traités pour une leucose aiguë lymphoblastique retentissent sur la fonction des cellules de Leydig [5-7, 23, 25], mais nous avons vu précédemment les difficultés d'interprétation des résultats de ces études.

L'étude de Shapiro et al, réalisée chez des patients irradiés pour un sarcome des par-

ties molles, a mis en évidence une élévation des taux sériques de LH jusqu'au 6ème mois post-thérapeutique, cette élévation étant statistiquement significative pour le groupe de patients ayant reçu plus de 200 cGy. Au 30ème mois, seul le groupe de patients ayant reçu des doses testiculaires <50 cGy ont présenté une normalisation complète des taux de LH, les autres conservant une élévation résiduelle faible sans signification statistique. Aucune modification significative des taux sériques de testostérone n'a été retrouvée dans cette étude [24].

Dans l'étude de Kinsella et al., effectuée sur des sujets irradiés pour maladie de Hodgkin, des doses de 70 cGy n'ont eu aucun effet apparent sur les taux sériques de LH et de testostérone [13]. Par contre, après des doses testiculaires très élevées (24 Gy), Brauner a rapporté un dysfonctionnement des cellules de Leydig ayant persisté plusieurs années [6].

Trois études ont évalué les modifications de LH et de testostérone chez des patients irradiés pour un carcinome prostatique, les doses reçues par les testicules étant comprises entre 1 et 10 Gy. Deux de ces études

ont constaté une élévation des taux de LH, [22, 26], avec dans l'une d'entre elles une diminution des taux de testostérone [26]. Par contre, Grigsby et Perez ne retrouvent pas de diminution des taux de testostérone à la 2ème année post-thérapeutique [9].

Dans une étude compilative récente, Izard démontre que la fréquence des modifications des taux de LH et de testostérone augmente avec la dose d'irradiation. La pente de la courbe des variations des taux de LH est supérieure à celle des variations des taux de la testostérone démontrant ainsi que l'élévation de LH est le premier mécanisme de compensation. Dans cette étude, Izard établit que les doses nécessaires pour élever les taux de LH et abaisser les taux de testostérone chez 50% des sujets irradiés sont respectivement de 14 Gy et 33 Gy. Les doses nécessaires pour élever les taux de LH et abaisser les taux de testostérone chez 20% des sujets sont respectivement de 1 Gy et 12 Gy [12].

VALEUR DE LA PROTECTION PLOMBEE DES TESTICULES PENDANT L'IRRADIATION

Si l'on admet que l'atteinte de la fonction germinale testiculaire débute à partir de 30 cGy et que des lésions permanentes sont possibles à partir de 100 cGy, le nombre de patients qui pourraient théoriquement bénéficier d'une protection testiculaire pendant les séances de radiothérapie est important. En effet 50 cGy représentent moins de 1% de la dose totale couramment délivrée en radiothérapie. Cette dose est atteinte dès que le bord des champs est à moins de 20 à 30 cm des testicules, c'est à dire en pratique lors de toute irradiation pelvienne, lombo-aortique, inguinale ou intéressant la moitié supérieure des cuisses. En fait, de telles protections sont rarement utilisées et ceci pour plusieurs raisons. La première tient au petit nombre de patients réellement concernés. En effet,

si le nombre de patients pouvant théoriquement bénéficier de cette protection est élevé, le nombre de patients qui vont en tirer un réel bénéfice est en définitive très réduit si l'on prend en compte les autres facteurs de fertilité tels que l'âge du patient, le pronostic carcinologique, les prescriptions associées de chimiothérapie, les anomalies du spermogramme pré-thérapeutique, les désirs de paternité... La seconde raison provient de la relative difficulté d'utilisation de ces coquilles plombées. Pour que cette protection soit efficace, c'est à dire pour qu'elle réduise la dose testiculaire d'un facteur d'environ 10, il faut des épaisseurs de plomb de 3 à 5 cm. Il en résulte des dispositifs lourds et encombrants risquant de compromettre la géométrie des irradiations, essentiellement en gênant la reproductibilité du positionnement des patients. De plus, ces coquilles plombées sont certes efficaces contre le rayonnement diffusé externe qui traverse le scrotum (provenant notamment de la table de traitement et de la face interne des cuisses), mais ne peuvent empêcher le rayonnement diffusé interne qui atteint les testicules en passant par la racine des bourses. La protection est donc d'autant plus efficace que les testicules sont bas situés dans les bourses et que la coquille resserre le sac scrotal, ce qui complique la technique de protection. Ainsi, Frass et al. conseillent d'empêcher la remontée des testicules par une pièce de tissu ou de velcro entourée autour de la racine du scrotum, faute de quoi la protection plombée perd pratiquement toute efficacité [8]. La troisième raison provient des grandes capacités de récupération de la fonction germinale. De ce fait, sous réserve de quelques précautions élémentaires (par exemple ne jamais inclure directement le scrotum dans le faisceau lors des simulations, pas d'ouverture maximale du collimateur lors des gammagraphies ...) il est souvent possible de réduire la dose à un niveau suffisant pour espérer un pourcentage élevé de récupération. Enfin l'autoconservation

de sperme permet de préserver la fertilité ultérieure en cas d'échec des mesures précédentes. Ces différentes raisons expliquent que le problème de la protection plombée des testicules passe souvent au second plan, le patient et l'équipe soignante étant initialement entièrement préoccupés par le pronostic carcinologique. Bien que tous ces arguments doivent être pris en compte, il n'en demeure pas moins que les protections testiculaires restent d'excellentes indications chez les patients jeunes dont le pronostic carcinologique est favorable, ce qui est particulièrement le cas des séminomes testiculaires et des maladies de Hodgkin.

CONCLUSION

Les cellules de Leydig ne prolifèrent pas et sont peu radio-sensibles, ce qui explique les faibles modifications des taux de LH et de testostérone après irradiation testiculaire. Par contre, certains compartiments de l'épithélium germinal sont dotés d'une grande radio-sensibilité. C'est notamment le cas des spermatogonies dont l'atteinte conditionne l'effet de la radiothérapie sur la fertilité, les autres stades de la spermatogénèse étant moins radio-sensibles et n'étant que des étapes transitoires. Chez l'homme adulte, la durée de la période de stérilité dépend :

- de la dose reçue par les testicules
- du fractionnement éventuel de la dose
- de la dynamique de la spermatogénèse
- du temps mis par les spermatozoïdes pour traverser le tractus génital
- de la qualité du spermogramme initial

Ainsi des doses fractionnées supérieures à 50 cGy entraînent une azoospermie dans tous les cas. Cette azoospermie n'est que transitoire jusqu'à 200 cGy, la récupération pouvant cependant être incomplète et ne survenir que plusieurs années après l'irradiation. Au-delà de 200 cGy, il existe un risque d'azoospermie définitive.

REFERENCES

1. AASS N., FOSSA S.D., THEODORSEN L., NORMAN N. : Prediction of long-term gonadal toxicity after standard treatment for testicular cancer. *Eur. J. Cancer* 1991, 27:1087-1091.
2. AMELAR R.D., DUBIN L., HOTCHKISS R.S. : Restoration of fertility following unilateral orchiectomy and radiation therapy for testicular tumors. *J. Urol.* 1971, 106 : 714-718.
3. ASH P. : The influence of radiation on fertility in man. *Br. J. Radiol.* 1980, 53 : 271-278.
4. BERTHELSEN J.G. : Sperm counts and serum follicle-stimulating hormone levels before and after radiotherapy and chemotherapy in men with testicular germ cell cancer. *Fertil. Steril.* 1984, 41 : 281-286.
5. BLATT J., SHERINS R.J., NIEBRUGGE D., BLEYER W.A., POPLACK D.G. : Leydig cell function in boys following treatment for testicular relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1985, 3 : 1227-1231.
6. BRAUNER R., CZERNICHOV P., CRAMER P., SCHAISON G., RAPPAPORT R. : Leydig-cell function in children after direct testicular irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1983, 309 : 25-28.
7. CARRASCOA A., AUDI L., ORTEGA J.J., JAVIER G., TORAN N. : Hypothalamo-hypophyseal-testicular function in prepubertal boys with acute lymphoblastic leukemia following chemotherapy and testicular radiotherapy. *Acta Paediatr. Scand.* 1984, 73 : 364-371.
8. FRASS B.A., KINSELLA T.J., HARRINGTON F.S., GLATSTEIN E. : Peripheral dose to the testes: the design and clinical use of a practical and effective gonadal shield. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985, 11 : 609-615.
9. GRIGSBY P.W., PEREZ C.A. : The effects of external beam radiotherapy on endocrine function in patients with carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1986, 135:726-727.
10. HAHN E.W., FEINGOLD S.M., SIMPSON L., BATATA M. : Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer* 1982, 50 : 337-340.
11. HANSEN P.V., TRYKKER H., SVENNEKJAER I.L., HVOLBY J. : Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother. Oncol.* 1990, 18 : 117-125.
12. IZARD M.A. : Leydig cell function and radiation : a review of the literature. *Radiother. Oncol.* 1995, 34 : 1-8.
13. KINSELLA T.J., TRIVETTE G., ROWLAND J. ET AL. : Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1989, 7 : 718-724.

14. MEISTRICH M.L., VAN BEEK M.E. : Radiation sensitivity of the human testis. *Advances Radiat. Biol.* 1990, 14 : 227-268.
15. NADER S., SCHULTZ P.N., CUNDIFF J.H., HUSSEY D.H., SAMAAAN N.A. : profiles of patients with testicular tumors treated with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983, 9 : 1723-1726.
16. REDMAN J.R., BAJORUNAS D.R., GOLDSTEIN D.P. ET AL. : Semen cryopreservation and artificial insemination for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1987, 5 : 233-238.
17. REGAUD C., NOGIER T. : Stérilisation roentgénienne, totale et définitive, sans radiodermite, des testicules du bélier adulte. *Conditions de sa réalisation.* *C. R. Soc. Biol.* 1911, 70 : 202-203.
18. ROWLEY M.J., LEACH D.R., WARNER G.A., HELLER C.G. : Effects of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat. Res.* 1974, 59 : 665-678.
19. SANDEMAN T.F. : The effects of X-irradiation on male human fertility. *Br. J. Radiol.* 1966, 39 : 901-907.
20. SCHILSKY R.L. : Infertility in patients with testicular cancer : testis, tumor or treatment ? *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, 81 : 1204-1205.
21. SCHLAPPACK O.K., KRATZIK C., SCHMIDT W., SPONJA J., SCHUSTER E. : Response of the seminiferous epithelium to scattered radiation in seminoma patients. *Cancer* 1988, 62 : 1487-1491.
22. SEAL U.S. : FSH et LH elevation after radiation for treatment of cancer of the prostate. *Invest. Urol.* 1979, 16 : 278-280.
23. SHALET S.M., TSATSOUKIS A., WHITEHEAD E., READ G. : Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J. Endocrinol.* 1989, 120 : 161-165.
24. SHAPIRO E., KINSELLA T.J., MAKUCH R.W., FRAASS B.A., GLATSTEIN E., ROSENBERG S.A., SHERINS R.J. : Effects of fractionated irradiation on endocrine aspects of testicular function. *J. Clin. Oncol.* 1985, 3 : 1232-1239.
25. SKLAR C.A., ROBISON L.A., NESBIT M.E., SATHER H.N., MEADOWS A.T., ORTEGA J.A., KIM T.H., HAMMOND G.D. : Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia : a report from the Childrens Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1990, 8 : 1981-1987.
26. TOMIC R., BERGMAN J.E., DAMBER B., LITTEBRAND B., LOFROTH P.O. : Effects of external radiation therapy for cancer of the prostate on the serum concentrations of testosterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and prolactin. *J. Urol.* 1993, 130 : 287-289.

ABSTRACT

Effects of radiotherapy on adult testicular function

J.M. BACHAUD, C. ALZIEU, L. BUJAN

Radiation therapy plays a major role in the curative management of numerous neoplasms, such as Hodgkin's disease or testicular cancer. However, the adverse effects of low-dose radiation scattered to radiosensitive normal tissues adjacent to the radiation fields, such as the testes, have been recognized. Experimental studies performed on healthy volunteers showed that no lesion was detectable on sperm counts or testicular biopsies after single doses of less than 10 cGy. Oligospermia has been reported after 15 cGy and 100 cGy result in a 90% incidence of azoospermia. In the radiotherapy of cancer, fractionated regimens are used to increase the differential effect between normal and tumoral tissues. For the same dose, a fractionated radiation regimen results in a higher incidence and a longer period of azoospermia than a single dose irradiation. Fractionated doses of >50 cGy result in a 100% incidence of azoospermia. For doses up to 200 cGy, recovery occurs but normal sperm production remains uncertain. Although the recovery time can be very long (more than 10 years), there is a risk of definitive azoospermia after doses of >200 cGy. Spermatogonia are the most radio-sensitive cell type and their depletion after small irradiation doses explain the effect of radiotherapy on fertility. Clinical hypogonadism is very unfrequent in usual practice, what seems to prove a relative radio-resistance of the Leydig cells. However, functional studies show that there is a rise in serum LH with increasing dose to the testes. A decrease in testosterone levels has been reported after high testicular doses.

Keywords : radiation damage ; testis fonction ; cancer radiotherapy ; dose-response effect.