Andrologie 2003, 13, N°4 403-411

Fertilité et aneuploïdies spermatiques après traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie pour cancer du testicule ou lymphome

Claire THOMAS [1], Sophie ROUSSEAUX [1,2], Christine DE ROBERTIS 2, Roberte PELLETIER [2], Bernard SELE [1,2] et Sylvianne HENNEBICQ [1,2]

[1] Laboratoire de Biologie de la Reproduction et CECOS, CHU
[2] INSERM U309, Université Joseph Fourier, Grenoble

RESUME

La chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses ont fait des progrès considérables ces dernières années permettant ainsi d'améliorer le pronostic de nombreuses pathologies malignes. Les effets secondaires de ces traitements sur la fonction de reproduction masculine sont importants à considérer pour tout sujet en âge de procréer.

Tout d'abord, ils entraînent une inhibition de la spermatogenèse, transitoire dans la plupart des cas. Certains facteurs, comme la qualité des paramètres de sperme avant traitement ainsi que la nature, la dose totale et le rythme d'administration des thérapeutiques anti-cancéreuses influencent la reprise de la spermatogenèse. Cependant, il est impossible à ce jour de prédire les chances et le délai de récupération au plan individuel, et la cryoconservation de sperme reste la seule méthode éprouvée pour pallier aux effets stérilisants de ces traitements.

Par ailleurs, la chimiothérapie et la radiothérapie sont susceptibles d'altérer le contenu génétique des cellules germinales. Parmi ces altérations génétiques, les anomalies chromosomiques pourraient, si elles persistent après reprise de la spermatogenèse, être responsables de fausses-couches spontanées ou de malformations congénitales dans la descendance. Les effets à court terme (moins de 3 mois) sur le contenu chromosomique des spermatozoïdes sont maintenant assez bien évalués dans la littérature : les cassures de l'ADN et les anomalies de ségrégation des chromosomes au cours de la méiose sont responsables d'anomalies structurales et numériques. En revanche, à plus long terme, les conséquences ne sont pour l'instant pas clairement établies et les résultats des études réalisées sur le sujet sont contradictoires.

Dans le cadre d'une étude rétrospective incluant des sujets traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie entre 1995 et 2000 pour cancer du testicule ou pour lymphome, nous avons comparé les taux d'aneuploïdies spermatiques post-thérapeutiques de ces patients avec ceux de sujets fertiles sains. L'analyse par hybridation *in situ* de sondes marquées en fluorescence (FISH) de la ségrégation des chromosomes X, Y, 18 chez 13 patients a montré pour 4 d'entre eux une augmentation significative des taux d'aneuploïdies (disomies XY et diploïdies essentiellement). Ces anomalies ne semblent pas être corrélées au délai post-thérapeutique, à la numération spermatique ou à la tératozoospermie.

Ainsi, les données de la littérature et les résultats préliminaires de notre étude montrent que les augmentations des taux d'aneuploïdies spermatiques à distance des traitements anticancéreux sont peu fréquentes et que ces taux sont variables d'un patient à l'autre sans que l'on retrouve de corrélation avec des paramètres clinico-biologiques.

Mots Clés *: chimiothérapie, radiothérapie, fertilité, aneuploïdies spermatiques, descendance*

Correspondance :

Dr Sylvianne Hennebicq - Laboratoire de Biologie de la Reproduction et CECOS, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09, France - Email SHennebicq@chu-grenoble.fr

I. INTRODUCTION ET REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Les progrès considérables de la chimiothérapie et de la radiothérapie au cours de ces dernières années permettent maintenant la guérison de nombreuses affections cancéreuses. Ainsi, les taux de survie après maladie de Hodgkin ou cancer du testicule, les deux pathologies malignes les plus fréquentes de l'homme jeune, sont respectivement de 85% et de plus de 90%. Cependant, ces thérapeutiques présentent des effets secondaires dont va dépendre la qualité de vie après traitement. En particulier, les conséquences sur la fonction de reproduction sont importantes à considérer pour tout sujet en âge de procréer. Chez l'homme, ces effets sont de deux types : ils entraînent une inhibition de la spermatogenèse et sont susceptibles d'altérer le contenu génétique des cellules germinales.

1. Traitement anticancéreux et fertilité masculine

Le degré d'atteinte de la spermatogenèse après radiothérapie ou chimiothérapie est variable d'un patient à l'autre, et la récupération est influencée par certains facteurs. Les cancers du testicule comme les lymphomes s'accompagnent souvent d'une altération des paramètres de sperme avant toute thérapeutique [4, 10, 15, 17]. Cette atteinte, dont la physiopathologie reste encore mal comprise, est un facteur défavorable pour la récupération de la spermatogenèse après traitement [8].

La nature du traitement, les doses reçues, le nombre de cycles et leur rythme sont aussi importants à considérer [22]. Pour la radiothérapie, lors des irradiations sous-diaphragmatiques et du fait du rayonnement diffusé, les doses reçues par les gonades sont loin d'être négligeables. A partir d'une dose de 0,15 Gray (Gy) reçue par le testicule, il existe une atteinte transitoire de la spermatogenèse, la dose létale moyenne (DLM) est de 3 Gy et une azoospermie définitive est observée pour des doses supérieures à 6 Gy [13]. Concernant la chimiothérapie, l'atteinte varie en fonction des molécules utilisées, et de nombreuses études ont démontré que les agents alkylants (cyclophosphamide, melphalan, busulfan, chlorambucil, méchloroéthamine, procarbazine) sont associés au risque le plus élevé d'insuffisance gonadique après traitement [22, 24, 29, 30].

Ainsi, dans l'année qui suit la fin du traitement, 90% des patients présentent une azoospermie ou une oligozoospermie sévère. Grâce aux progrès de la recherche visant à réduire les effets indésirables des traitements anticancéreux, la récupération de la spermatogenèse concerne aujourd'hui plus de 80% d'entre eux [2, 6, 29]. Cependant, celle-ci ne peut jamais être affirmée et son délai est imprévisible. La cryoconservation de sperme doit donc être proposée à tout homme jeune devant subir un traitement à risque stérilisant.

2. Traitement anticancéreux et contenu chromosomique des spermatozoïdes

Après récupération de la spermatogenèse, il est important de savoir si ces traitements ont pu altérer le contenu génétique des spermatozoïdes, afin d'évaluer s'il existe un risque pour la descendance. Chez l'homme, les études portant sur l'état de santé des enfants nés de parents traités par radio ou chimiothérapie, après grossesse spontanée, sont globalement rassurantes [1, 3, 7, 27, 28]. Cependant, ces études portent sur un nombre limité de cas, et ne permettent pas, en général, de mettre en évidence un risque relatif inférieur à 3.

L'analyse du contenu chromosomique des gamètes permet d'étudier directement les effets des traitements anticancéreux sur le contenu cytogénétique des spermatozoïdes. Les effets à court terme (moins de 3 mois) sur le contenu chromosomique des spermatozoïdes sont maintenant assez bien évalués dans la littérature. Différentes études ont mis en évidence des augmentations d'anomalies structurales et numériques dans les mois qui suivent la fin de la chimiothérapie [21, 23, 25] et/ou de la radiothérapie [14, 26]. En revanche, à plus long terme, les conséquences ne sont pour l'instant pas clairement établies et les données de la littérature sont contradictoires. Certains auteurs ont noté une normalisation rapide au bout de quelques mois, mais d'autres font état de taux toujours élevés après plusieurs années, et ceci indépendamment de la pathologie considérée (Tableau 1).

Cependant, les résultats de ces différentes études sont à interpréter avec prudence car, pour chacune d'elles, le nombre de patients inclus est faible, et l'hétérogénéité des maladies, des traitements et des délais post-thérapeutiques rend les comparaisons difficiles. De plus, deux techniques d'analyses différentes sont utilisées en fonction des études. Certains auteurs ont réalisé des caryotypes spermatiques après fécondation hétérospécifique, et, s'ils ont pu observer la totalité des chromosomes et analyser les anomalies de structure, le nombre de spermatozoïdes analysés paraît insuffisant pour mettre en évidence des différences significatives lorsque les taux d'aneuploïdie sont faibles. D'autres ont utilisé l'hybridation *in situ* de sondes marquées en fluorescence (FISH), qui ne permet que l'étude d'un nombre limité de chromosomes, mais sur un grand nombre de spermatozoïdes et ainsi une analyse statistique des taux d'aneuploïdie. Cette technique n'est en revanche pas utilisée pour l'analyse des anomalies de structure dans ce contexte.

Il est donc nécessaire de poursuivre cette réflexion et de privilégier l'étude de populations bien caractérisées afin de déterminer s'il existe des effets à long terme sur le contenu chromosomiques des spermatozoïdes, et d'évaluer ce risque en fonction de la nature du traitement.

Tableau 1 : Anomalies chromosomiques spermatiques à moyen et long termes après traitement par radiothérapie ou chimiothérapie : données de la littérature.

	Pathologie	Nombre de patients	Traitement Anti-cancéreux	Délai post-thérap.	Technique utilisée	Auteur Année
Absence d'augmentation des taux d'anomalies chromosomiques spermatiques	Cancer du testicule	1	BVP	9 mois	caryotype	Jenderny et al. [16]
		4	BEP	2 à 13 ans	FISH caryotype	Martin et al. [19, 20]
	Lymphome	1	MACOP-B	3 ans	caryotype FISH	Martin et al. [18]
	Maladie de Hodgkin	3	NOVP	100 jours	FISH	Robbins et al. [25]
Augmentation significative des taux d'anomalies chromosomiques spermatiques	Cancer du testicule	2	BEP ou BVP	2 à 7 ans	caryotype	Genescà et al. * [11]
		1	BEP	366 jours	FISH	Martin et al. [21]
		5	BEP	6 à 17 mois	FISH	De Mas et al. [9]
	Rhabdomyosarcome Sarcome d'Ewing Tumeur de Wilms	1 1 2	CYVADIC VAC RT	5 à 18 ans	caryotype	Genescà et al. * [12]
	Maladie de Hodgkin	6	MOPP +/- RT	3 à 20 ans	caryotype	Brandriff et al. [5]

BVP = bléomycine, vinblastine, cisplatine ; MACOP-B = méthotrexate, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone ; NOVP = novanthrone, vincristine, vinblastine, prednisone ; BEP = bléomycine, étoposide, cisplatine ; CYVADIC = cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, dacarbazine ; VAC = vincristine, adriamycine, cyclophosphamide ; RT = radiothérapie ; MOPP = méchloroéthamine, vincristine, procarbazine, prednisone. * = augmentation significative des anomalies de structure, mais absence d'augmentation des anomalies de nombre des chromosomes.

II. RECHERCHE D'UN RISQUE GENETIQUE POUR LA DESCENDANCE DE PATIENTS TRAITES POUR CANCER TESTICULAIRE OU LYMPHOME

Le but de l'étude présentée ici est de comparer les taux d'aneuploïdies spermatiques chez des sujets ayant été traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie pour cancer du testicule ou pour lymphome avec ceux observés dans des spermes provenant d'une population témoin de sujets fertiles sains.

1. Patients et Méthodes

Cette étude rétrospective inclut les patients qui ont réalisé une autoconservation de sperme au CECOS de Grenoble entre janvier 1995 et décembre 2000. Dans cette population, 38 patients, dont 19 traités pour cancers du testicule et 19 pour lymphome, ont été étudiés. Chacun d'entre eux a réalisé un recueil de sperme, lequel a fait l'objet d'un spermogramme et d'une étude du contenu chromosomique spermatique par FISH, lorsque les paramètres de sperme le permettaient.

2. Résultats et discussion

a) Fertilité et spermogramme

Douze patients sur 38 inclus dans le protocole (soit 31,6%) présentaient une azoospermie ou une oligozoospermie extrême secondaires au traitement (Tableau 2). Ce pourcentage paraît élevé, comparé aux valeurs retrouvées dans la littérature. Cependant ici, le délai post-thérapeutique de la majorité de ces patients est inférieur à 3 ans (et même inférieur à 12 mois pour deux d'entre eux), et une récupération de la spermatogenèse peut être espérée dans le futur.

Parmi les quatre patients (sur les 38 inclus) présentant une numération de spermatozoïdes inférieure à 5 millions/ml au moment de la cryoconservation de sperme préalable au traitement, trois avaient une azoospermie après traitement (patients 1, 9 et 10). Ceci semble confirmer l'effet négatif de l'altération des paramètres de sperme avant traitement sur la reprise post-thérapeutique de la spermatogenèse.

Tableau 2 : Numération spermatique et traitement reçu pour les patients présentant une azoospermie (ou une oligozoospermie extrême) post-thérapeutique.

	Patients	Numération avant traitement	Radiothérapie	Chimiothérapie (nombre de cures)	Délai post-thérapeutique
Lymphome	1	4 M/ml	*Non*	ABVPP (x8)	6 ans
	2	54 M/ml	Sus/sous-d. (36 Gy)	MOPP-ABV (x4)	4 ans _
	3	22 M/ml	*Non*	ABVD (x4) +intensification (alkylants) et autogreffe	3 ans _
	4	88 M/ml	Sus-d.	MOPP-ABV (x6)	2 ans
	5	230 M/ml	Sus/sous-d. (25 Gy)	COPADAM (x3) -CYM (x2)	2 ans
	6	220 M/ml	*Non*	CEOP (x2) +CEOPVP (x2)	20 mois
	7	80 M/ml	Sous-d. (30 Gy)	COP (x1) -COPADAM (x3) -CYM (x2)	10 mois
Cancer du testicule	8	52 M/ml	*Non*	BEP (x3)	4 ans
	9	2 M/ml	Sus/sous-d. (30 Gy)	BEP (x3)	3 ans _
	10	0,3 M/ml	*Non*	EP (x6)	2 ans _
	11	62 M/ml	*Non*	BEP (x4)	20 mois
	12	54 M/ml	Sous-d. (26 Gy)	*Non*	10 mois

M/ml = millions de spermatozoïdes / ml de sperme ;
(- Gy) = Dose totale reçue lors de lirradiation sous-diaphragmatique, en Grays;
Sus/sous d = Sus/sous diaphragmatique.
ABVPP = adriamycine, bléomycine, vinblastine, procarbazine, prednisone ; MOPP = mechloroéthamine, vincristine, procarbazine, prednisone ; ABV(D) = adriamycine, bléomycine, vinblastine, (dacarbazine) ; COPADAM-CYM = cyclophosphamide, vincristine, prednisone, adriamycine, cytarabine, méthotrexate haute dose ; COP = cyclophosphamide, vincristine, prednisone ; (B)EP = (bléomycine), etoposide, cisplatinium; CEOP(VP) = cyclophosphamide, épirubicine, vincristine, prednisone, (étoposide, cisplatine).

Après traitement pour lymphome, 7 patients sur 19 soit 37% présentaient une azoospermie. Tous ces patients ont été traités par polychimiothérapie contenant au mois un agent alkylant dont la toxicité gonadique est largement décrite et peut être responsable d'une atteinte définitive de la spermatogenèse. Ainsi, les protocoles de chimiothérapie de type MOPP utilisés couramment il y a quelques années pour le traitement de la maladie de Hodgkin sont responsables d'azoospermie à long terme à partir de 3 cycles de traitement. Aujourd'hui, l'utilisation de polychimiothérapies de type ABVD a largement, mais non totalement, réduit le risque d'azoospermie.

Viviani et collaborateurs [30] ont comparé les spermogrammes de 53 patients 6 à 8 mois après traitement par MOPP ou ABVD et ont trouvé des taux d'azoospermie respectivement de 97% et de 33%. Selon les études, seulement 10 à 20% des patients traités par MOPP retrouvent une spermatogenèse normale dans les 10 ans qui suivent le traitement alors qu'une récupération est observée dans la grande majorité des cas après traitement par ABVD.

Après traitement pour cancer du testicule, 5 patients sur 19 soit 26% présentaient une azoospermie. Le délai post-thérapeutique était de 2 ans et moins pour trois d'entre eux et aucun patient ne présentait d'azoospermie après un délai de 4 ans. L'étude d'Auger et collaborateurs [2] montre qu'après traitement pour cancer du testicule par une polychimiothérapie BEP ou par radiothérapie, un peu plus de la moitié des patients présentent une azoospermie dans l'année qui suit l'arrêt du traitement, mais la récupération de la spermatogenèse concerne la très grande majorité des patients (85 à 90%) au delà de 5 ans [2]. Les patients 8, 9 et 10, à côté du traitement par radiothérapie ou chimiothé-

rapie, ont un autre facteur de risque d'infertilité : les patients 9 et 10 présentaient une oligozoospermie sévère avant le début du traitement, et le patient 8 a une éjaculation rétrograde secondaire à un curage rétropéritonéal. Pour ce dernier, de rares spermatozoïdes immobiles ont été retrouvés dans le culot de centrifugation des urines.

Bien que cette analyse porte sur un nombre limité de patients, ces résultats confirment l'effet délétère des agents alkylants sur la spermatogenèse, ainsi que l'importance de l'oligozoospermie pré-thérapeutique sur la récupération de la spermatogenèse après traitement.

b) Aneuploïdies spermatiques après traitement

RÉSULTATS

Nous présentons ici les résultats de l'analyse de la ségrégation méiotique des chromosomes X, Y et 18 pour 13 patients. Dans le Tableau 3 sont précisés le délai post-thérapeutique, les traitements reçus et les paramètres de sperme au moment de l'étude. Les résultats des analyses par FISH sont présentés dans le Tableau 4. Les spermatozoïdes présentant un nombre de signaux inférieur à 2 ont été exclus de l'analyse car l'absence de signal peut être due soit à une nullisomie (absence de l'un des chromosomes), soit à une absence d'hybridation d'une sonde. Les résultats ont été comparés à ceux de 10 sujets témoins fertiles sains, dont nous rapportons les moyennes des taux d'aneuploïdies ainsi que les bornes de l'intervalle de confiance à 95%.

Cinq des 13 patients (soit 37%), dont un traité pour lymphome (patient 13) et quatre pour cancer testiculaire (patients 21, 22, 23, 25), présentaient au moins un taux d'aneuploïdie anormalement élevé par rapport aux valeurs retrouvées pour 95% des témoins.

DISCUSSION

Toutes pathologies confondues, il apparaît que la plupart des taux d'aneuploïdies des patients étaient comparables à ceux de la population témoin. Les résultats n'ont pas révélé plus d'anomalies pour 2 des 4 patients qui présentaient une numération de spermatozoïdes encore basse (< 10 millions/ml). Pour 8 des 13 patients, le pourcentage de formes atypiques des spermatozoïdes était élevé, supérieur à 80%. Une relation pourrait exister entre la tératozoospermie et les taux d'aneuploïdies dans la population des patients traités pour cancer du testicule, mais elle n'est pas mise en évidence dans le cas des lymphomes. Enfin, les délais post-thérapeutiques des 5 patients qui présentaient une augmentation significative des taux d'anomalies chromosomiques sont variables, de 7 mois à 4 ans.

Les anomalies principalement mises en évidence dans nos résultats sont les disomies XY et les diploïdies, ce qui est concordant avec les résultats d'études précédentes [21, 9].

Dans le groupe des patients traités pour lymphome, seul le patient 13 présentait une augmentation des taux d'aneuploïdies spermatiques (disomies XY et diploïdies). Il s'agit du patient pour qui le délai post-thérapeutique est le plus court, mais la numération et la morphologie spermatiques sont normales.

Quatre des 6 patients traités pour cancer du testicule présentaient des taux d'aneuploïdies anormalement élevés, alors que pour 3 d'entre eux le délai post-thérapeutique était supérieur à 3 ans. Les gamètes du patient 23 sont ceux qui présentaient le plus d'anomalies. Il s'agit d'un patient traité 3 ans plus tôt pour séminome testiculaire pur de stade tumoral bas (pT1). Après orchidectomie, il a reçu une irradiation des territoires lomboaortique et inguino-iliaque gauches à la dose de 25 Gy, délivrée en 14 fractions. Il s'agit du traitement adjuvant classique des tumeurs testiculaires séminomateuses ; d'autres patients ont reçu le même type de traitement (21, 22 et 25) et ne présentaient pas de telles anomalies.

A ce stade de notre étude, les taux d'aneuploïdies ne semblent donc pas dépendre d'un seul facteur tel que la numération de spermatozoïdes, la présence d'une tératozoospermie ou le délai post-thérapeutique.

III. CONCLUSION

Les données de la littérature ainsi que les résultats de notre étude montrent d'une part que les augmentations des taux d'aneuploïdies à distance des traitements anticancéreux semblent peu fréquentes, et, d'autre part, que ces augmentations sont variables d'un patient à l'autre sans que l'on retrouve de corrélation directe avec des paramètres clinico-biologiques tels que le délai post-thérapeutique, la numération spermatique ou la tératozoospermie.

D'après ces données, qui à l'heure actuelle restent préliminaires, nous proposons deux attitudes pratiques dans le cadre de l'aide médicale à la procréation (AMP). Tout d'abord, il paraît raisonnable d'attendre au minimum deux ans avant d'envisager une AMP avec sperme frais. Passé ce délai, une analyse chromosomique des spermatozoïdes par FISH devrait être conseillée, afin d'évaluer le risque génétique encouru par la descendance et d'adapter au mieux la conduite médicale.

Tableau 3 : Délai post-thérapeutique, traitements reçus et caractéristiques du sperme au moment de l'étude.

	Patients	DPT	Radiothérapie	Chimiothérapie (nombre de cures)	Numération spermatique	Térato-zoospermie
Lymphome	13	7 mois	Sus/sous-d. (30 Gy)	ABVD (x 3)	56 M/ml	71%
	14	10 mois	Sus-d.	EBVP (x 4)	10 M/ml	78%
	15	13 mois	Sus/sous-d. (30 Gy)	ABVD (x 3)	10 M/ml	**84%**
	16	16 mois	Sus-d.	BEACOPP (x4)	28 M/ml	**88%**
	17	2 ans	Sus-d.	MOPP-ABV Hybrid (x6)	**0,6 M/ml**	**95%**
	18	2 ans	Sus-d.	COPADAM (x3) -CYM (x2)	28 M/ml	**93%**
	19	5 ans	Sus-d.	MOPP-ABV Hybrid (x6)	**8,5 M/ml**	**85%**
Cancer testiculaire	20	20 mois	*Non*	BEP (x 4)	21 M/ml	71%
	21	2 ans	Sus/sous-d. (30 Gy)	EP (x 4)	**5 M/ml**	69%
	22	3 ans	Sous-d. (25 Gy)	*Non*	**5,6 M/ml**	**89%**
	23	3 ans	Sous-d. (25 Gy)	*Non*	32 M/ml	**92%**
	24	4 ans	*Non*	BEP (x 4)	15 M/ml	72%
	25	4 ans	Sous-d. (25 Gy)	*Non*	25 M/ml	**91%**

DPT = délai post-thérapeutique ; Sus/sous d = Sus/sous diaphragmatique.
(- Gy) = Dose totale reçue lors de l'irradiation sous-diaphragmatique, en Grays;
M/ml = millions de spermatozoïdes / ml de sperme ;
ABV(D) = adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine ; EBVP = épirubicine, bléomycine, vinblastine, prednisone ; BVP = bléomycine, vinblastine, cisplatinium ; BEACOPP = bléomycine, étoposide, adriamycine, cycophosphamide, vincristine, procarbazine,prednisone ; MOPP = mechloroéthamine, vincristine, procarbazine, prednisone ; COPADAM-CYM = cyclophosphamide, vincristine, prednisone, adriamycine, cytarabine, méthotrexate haute dose ; BEP = bléomycine, etoposide, cisplatinium.

Tableau 4 : Fréquences des disomies et des diploïdies spermatiques pour les patients et les témoins

	Patients	Nombre spz comptés	Dis. XX	Dis. YY	Dis. XY	Dis. 18,18	Diploïdies
Lymphome	13	4066	0,17%	**0,37%***	**1,45%***	0,23%	**1,67%***
	14	5306	0,02%	0,08%	0,38%	0,02%	0,29%
	15	4501	0,07%	0,18%	0,45%	0,02%	0,13%
	16	5553	0,15%	0,2%	0,38%	0,09%	0,27%
	17	4250	0,16%	0%	0,4%	0%	0%
	18	4106	0,12%	0,07%	0,51%	0,17%	0,37%
	19	5183	0,06%	0,14%	0,43%	0,02%	0,18%
Cancer testiculaire	20	5014	0,08%	0,31%	0,2%	0,06%	0,26%
	21	1688	**0,36%***	0,06%	**0,77%***	0%	0,12%
	22	4542	0,07%	0,31%	**0,95%***	0,09%	**1,05%***
	23	5227	**0,75%***	**0,96%***	**0,77%***	**0,48%***	**2,07%***
	24	5461	0,07%	0,07%	0,26%	0,07%	0,04%
	25	3989	0,15%	0,23%	**0,93%***	0,1%	0,38%
Témoins		**Moyenne**	0,16%	0,20%	0,49%	0,16%	0,61%
IC à 95% pour la moyenne		Borne supérieure	**0,22%**	**0,33%**	**0,71%**	**0,28%**	**0,82%**
		Borne inférieure	0,11%	0,08%	0,26%	0,04%	0,39%

Spz = spermatozoïdes ; dis. = disomies.
* = valeurs qui dépassent la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% des taux d'aneuploïdies des témoins.

REFERENCES

1. AISNER J., WIERNIK P.H., PEARL P. : Pregnancy outcome in patients treated for Hogkin's disease. J. Clin. Oncol., 1993, 11 : 507-512.
2. AUGER J., KUNTSMANN J.M., CZYGLIK F., JOUANNET P. : Prévention des risques d'infertilité liés aux traitements antitumoraux dans le cancer du testicule. Andrologie, 2000, 10 : 194-202.
3. BAJNOCZKY K., KHEZRI S., KAJTAR P., SZUCS R., KOSZTOLANYI G., MEHES K. : No chromosomal instability in offspring of survivors of children malignancy. Cancer Genet. Cytogenet., 1999, 109 : 79-80.
4. BOTCHAN A., HAUSER R., YOGEV L. et al. : Sperm quality in Hodgkin's disease versus non-Hodgkin's lymphoma. Hum. Reprod., 1997, 12 : 73-76.
5. BRANDRIFF B.F., MEISTRICH M.L., GORDON L.A., CARRANO A.V., LIANG J.C. : Chromosomal damage in sperm of patients surviving Hodgkin's disease following MOPP therapy with and without radiotherapy. Hum. Genet., 1994, 93 : 295-299.
6. BRUSALOMINO E., LUNGHI F., ORLANDI E. et al. : Treatment of early-stage Hodgkin's disease with four cycles of ABVD followed by adjuvant radiotherapy : analysis of efficacy and long-term toxicity. Haematologica, 2000, 85 : 1032-1039.
7. BYRNE J., RASMUSSEN S.A., STEINHORN S.C. et al. : Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. Am. J. Hum. Genet., 1998, 62 : 45-52.
8. DAUDIN M., HUYGHE E., CHEVREAU C., SOULIE M., BUJAN L. : Cancer du testicule : BEP et spermatogenèse. Andrologie, 2002, 12 : 277-283.
9. DE MAS P., DAUDIN M., VINCENT M-C. et al. : Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. Hum. Reprod., 2001, 16 : 1204-1208.
10. FITOUSSI O., EGHBALI H., TCHEN N., BERJON J.P., SOUBEYRAN P., HŒRNI B. : Semen analysis and cryoconservation before treatment in Hodgkin's disease. Ann. Oncol., 2000, 11 : 679-684.
11. GENESCÀ, A., MIRÓ, R., CABALLÍN, M.R., BENET, J., GERMÀ, J.R., EGOSCUE, J. : Sperm chromosome studies in individuals treated for testicular cancer. Hum. Reprod., 1990, 5 : 286-290.
12. GENESCÀ A., CABALLÍN M.R., MIRÓ R., BENET J., BONFILL X., EGOSCUE J. : Human sperm chromosomes. Long-term effect of cancer treatment. Cancer Genet. Cytogenet., 1990, 46 : 251-260.
13. GUERIN J.F. : Traitement anti-cancéreux et fertilité, protection de la fonction de reproduction. Réf. Gynécol. Obst., 1999, 6 : 91-94.
14. HAINES G.A., HENDRY J.H., DANIEL P., MORRIS I. : Increa-

sed levels of comet-detected spermatozoa DNA damage following in vivo isotopic- or X-irradiation of spermatogonia. Mutat. Res., 2001, 495 : 21-32.

15. HARTMANN J.T., ALBRECHT C., SCHMOLL H.J., KUCZYK M.A., KOLLMANNSBERGER C., BOKEMEYER C. : Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. Br. J. Cancer, 1999, 80 : 801-807.

16. JENDERNY J., JACOBI M.L., RÜGER A., RÖHRBORN G. : Chromosome aberrations in 450 sperm complements from eight controls and lack of increase after chemotherapy in two patients. Hum. Genet., 1992, 90 : 151-154.

17. LASS A., AKAGBOSU F., ABUSHEIKHA N. et al. : A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. Hum. Reprod., 1998, 13 : 3256-3261.

18. MARTIN R.H., RADEMAKER A.W., LEONARD N.J. : Analysis of chromosomal abnormalities in human sperm after chemotherapy by karyotyping and Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). Cancer Genet. Cytogenet., 1995, 80 : 29-32.

19. MARTIN R.H., ERNST S., RADEMAKER A., BARCLAY L., KO E., SUMMERS N. : Chromosomal abnormalities in sperm from testicular cancer patients before and after chemotherapy. Hum. Genet., 1997, 99 : 214-218.

20. MARTIN R.H., ERNST S., RADEMAKER A., BARCLAY L., KO E., SUMMERS N. : Analysis of human sperm karyotypes in testicular cancer patients before and after chemotherapy. Cytogenet. Cell Genet., 1997, 78 : 120-123.

21. MARTIN R.H., ERNST S., RADEMAKER A., BARCLAY L., KO E., SUMMERS N. : Analysis of sperm chromosome complements before, during and after chemotherapy. Cancer Genet. Cytogenet., 1999, 108 : 133-136.

22. MEIROW D., SCHENKEN J.C. : Cancer and male infertility. Hum. Reprod., 1995, 10 : 2017-2022.

23. MONTEIL M., ROUSSEAUX S., CHEVRET E., PELLETIER R., COZZI J., SÈLE B. : Increased aneuploid frequency in spermatozoa from a Hodgkin's disease patient after chemotherapy and radiotherapy. Cytogenet. Cell. Genet., 1997, 76 : 134-138.

24. NAYSMITH T.E., BLAKE D.A., VERNON J.H., JOHNSON N.P. : Do men undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future ? Hum. Reprod., 1998, 13 : 3250-3255.

25. ROBBINS W.A., MEISTRICH M.L., MOORE D. et al. : Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. Nat. Genet., 1997, 16 : 74-78.

26. ROUSSEAUX S., SÈLE B., COZZI J., CHEVRET E. : Immediate rearrangements of human sperm chromosomes following in vivo irradiation. Hum. Reprod, 1993, 8 : 903-907.

27. SENTURIA Y.D., PECKHAM M.J., PECKHAM M.J. : Children fathered by men treated for testicular cancer. Lancet, 1985, 11 : 766-769.

28. SWERDLOW A.J., JACOBS P.A., MARKS A. et al. : Fertility, reproductive outcomes, and health of offspring, of patients treated for Hodgkin's disease : an investigation including chromosome examination. Br. J. Cancer, 1996, 74 : 291-296.

29. TAL R., BOTCHAN A., HAUSER R., YOGEV L., PAZ, G., YAVETZ H. : Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. Hum. Reprod, 2000, 15 : 1985-1988.

30. VIVIANI S., SANTORO A., RAGNI G., BONFANTE V., BESTETTI O., BONADONNA G. : Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1985, 21 : 601-605.

ABSTRACT

Male fertility and chromosome aneuploidy in sperm cells after radiotherapy or chemotherapy in patients with lymphoma or testicular cancer

Claire THOMAS, Sophie ROUSSEAUX, Christine DE ROBERTIS, Roberte PELLETIER, Bernard SELE et Sylvianne HENNEBICQ

Improvements in cancer therapy have considerably modified patient survival rates over recent years. However, the side effects of these treatments, especially the effects on fertility, must be taken into account. Anticancer therapy can transiently inhibit spermatogenesis. Factors such as pretreatment semen parameters and the type of chemotherapy or radiotherapy may influence recovery of spermatogenesis, but it is still impossible to predict the probability of and time to recovery for each patient. Sperm banking remains the only way to prevent the effects of cancer treatment on male fertility.

Another possible effect of chemotherapy or radiotherapy is genetic damage to germ cells. For instance, chromosomal abnormalities in viable sperm produced by these patients after recovery of spermatogenesis may result in fetal death or congenital abnormalities in their offspring. It has been fairly well documented that, during the first three months after treatment, DNA breaks and abnormal chromosomal segregation induced by chemotherapy/radiotherapy lead to structural and numerical chromosomal abnormalities in spermatozoa, respectively. However, the long-term effects on genetic sperm content have not been clearly established. The results of published studies are contradictory and are based on limited numbers of patients (maximum of 6).

We present the preliminary results of a retrospective study concerning patients treated for testicular cancer or lymphoma between 1995 and 2000. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis of

chromosomes X, Y and 18 was performed on sperm collected one to five years after treatment and compared to the data obtained for non-affected fertile men. For four out of 13 patients, we found a significantly increased frequency of aneuploidy rates (mainly XY disomy and diploidy), and these results did not appear to be correlated with sperm count, sperm morphology or post-treatment duration.

In conclusion, increased sperm aneuploidy rates appear to only concern a small number of patients, to varying degrees and without any predictive factors. According to published data and our preliminary results, we recommend waiting at least two years before starting ART (Assisted Reproduction Therapy) for patients treated for testicular cancer or lymphoma. Moreover, FISH analysis could be helpful to choose between ART with post-treatment sperm or cryopreserved sperm.

***Key words**: chemotherapy, radiotherapy, fertility, sperm aneuploidy, offspring*

Prix DESS, SALF 2002.

Manuscrit reçu : juin 2003 ; accepté août 2003.