REVUE DE LA LITTERATURE INTERNATIONALE

avec la collaboration de :

J.AUGER

J.BELAISCH

M.DROSDOWSKY

H.LEJEUNE

K.OSTROWSKI

B.SALLE

ENDOCRINOLOGIE

Emploi du citrate de clomiphène en thérapeutique chez les hommes présentant une forte stabilité de la chromatine spermatique.
G.F.GONZALES, A.SALIRROSAS, D.TORRES *et al.*

Les altérations de la spermatogenèse après lésion de la moelle épinière chez le rat sont partiellement corrigées par la testostérone mais aggravées par FSH.
H.F.S.HUANG, M.T.LI, W.GIGLIO *et al.*

L'inactivation ciblée du gène *Ins13* provoque une cryptorchidie bilatérale.
S.ZIMMERMAN, G.STEDING, J.M.A.EMMEN *et al.*

GENETIQUE

Le développement féminin chez les mammifères est régulé par Wnt-4.
S.VAINIO, M.HEIKKILLA, A.KISPERT *et al.*

CANCER ET FERTILITE

Risque de cancer du testicule chez des hommes hypofertiles : étude de cas-témoin.
H.MOLLER, N.E.SKAKKEBAEK

EMPLOI DU CITRATE DE CLOMIPHENE EN THERAPEUTIQUE CHEZ LES HOMMES PRESENTANT UNE FORTE STABILITE DE LA CHROMATINE SPERMATIQUE

USE OF CLOMIPHENE CITRATE IN THE TREATMENT OF MEN WITH HIGH SPERM CHROMATIN STABILITY

GONZALES GE, SALIRROSAS A., TORRES D., SANCHEZ A. VILLENA A.

Fertil Steril 69:1109-1115,1998

MATERIELS ET METHODES

41 patients consultant pour infertilité du couple (71% primaire, 29% secondaire) ont reçu 100 mg de Clomiphène pendant 5 jours. Le but de l'étude était d'observer les effets de ce traitement chez les hommes présentant une forte stabilité chromatinienne sous Sodium Dodecyl sulfate et EDTA.

Des dosages de testostérone plasmatique et de fructose spermatique et un spermogramme ont été effectués avant et le lendemain des 5 jours.

RESULTATS

Le pourcentage de spermatozoïdes stables après SDS-EDTA était inversement corrélé à la concentration basale corrigée de fructose séminal (logarithme de la concentration spermatique X par fructose séminal), Une forte stabilité chromatinienne (FSC) a été observée dans 53,80% de la population étudiée et dans 66,7% des patients dont les sécrétions des vésicules séminales (VS) étaient réduites.

Lorsque la fonction des VS s'est améliorée après traitement -le témoin étant l'élévation du fructose -la prévalence de la stabilité chromatinienne s'est réduite de 67 a 25 %. Alors que lorsque les VS ne répondaient pas, il n'y avait pas de modification de la stabilité chromatinienne (48% contre 40% après CC).

Plus hauts étaient la T et le taux de fructose corrigé et plus basse la probabilité de non réponse de la stabilité chromatinienne. 68,40% des patients ont répondu au CC par une élévation significative de T et 31%6 n'ont pas répondu.

Les auteurs ont considéré qu'il y avait réponse testiculaire au CC lorsque la T s'est élevée de Ing/ml, et qu'il y avait forte stabilité chromatinienne lorsque le pourcentage de spermatozoïdes stables (grade 0) était > 24%; enfin que ce taux avait été amélioré quand il y avait réduction de >5% de spermatozoïdes de grade 0 après CC (le pourcentage total étant <24%).

CONCLUSION

La forte stabilité chromatinienne était associée à une hypofonction des vésicules et le traitement par CC peut la réduire si leur fonction est améliorée.

DISCUSSION

Ce travail se fonde sur les conséquences de l'équilibre entre les sécrétions prostatiques et vésiculaires dans le sperme. Plus les sécrétions prostatiques riches en zinc sont abondantes et plus la chromatine est stabilisée par le zinc qu'elles contiennent.

Les sécrétions vésiculaires étant sensibles aux androgènes circulants, il a paru logique à l'équipe de recourir au CC qui n'a pas d'effet freinateur de la spermatogenèse comme les androgènes eux mêmes, mais qui est susceptible d'élever le taux de T plasmatique.

Dans leur population caractérisée uniquement par l'infertilité du couple 28/41 (68,40%) ont vu leur taux de T s'élever. Sur ces 26, seulement 16 (39%) ont accru parallèlement leur taux de fructose séminal corrigé. Enfin 14/16 ont vu se réduire leur pourcentage de spermatozoïdes stables après SDS-EDTA.

Les auteurs concluent donc à l'importance de la fonction des vésicules séminales pour la fertilité. Leurs sécrétions agissent sur la mobilité spermatique, prévenant l'effet des radicaux libres et affectant la stabilité chromatinienne.

Selon eux, lorsque, malgré une élévation de T, le fructose séminal ne s'est pas élevé, cela pourrait être dû à une obstruction des vésicules séminales dont la stimulation ne se traduit pas dans le sperme, tandis que la réponse active de la prostate a la testostérone conduit à un accroissement de l'excès de zinc et donc de la stabilité chromatinienne. Cette obstruction serait principalement due à une infection génitale. De fait 83% des hommes avec des antécédents de maladies sexuellement transmissibles, avaient à la fois un taux bas de fructose corrigé et une forte stabilité chromatinienne.

En revanche, parmi les sujets ayant à la fois un taux de fructose corrigé bas et une forte stabilité chromatinienne, 60 ont eu une réduction de leur stabilité chromatinienne après CC, ce qui d'après les auteurs témoigne de l'efficacité majeure du traitement.

Commentaires (J.BELAISCH)

Ce travail est surprenant à plus d'un titre : la réponse en terme de T a été considérée comme significati-

ve lorsque la T s'est élevée de Ing/ml. Or, l'horaire du prélèvement de sang n'était pas précisé, il n'était pas tenu compte des variations nyctémérales possibles qui chez les sujets jeunes dépassent le 1 nglml. Cette variation est donc bien modeste pour être considérée comme significative; même si le coefficient de variation intra-assay n'était que de 4,6%.

D'autre part, si l'effet du zinc sur la stabilité chromatinienne est bien connu et la modification éventuelle de sa concentration par une infection prostatique sont bien connus (1) aucune démonstration n'est fournie de l'existence d'une infection génitale. Ni spermocultures, ni proportions de cellules rondes séminales (2) chez leurs patients à antécédents de MST et dont la stabilité chromatinienne a résisté au traitement; ni étude par exemple de quelques échographies des VS chez ces mêmes patients soupçonnés d'obstruction (3). Ni même estimation différentielle du volume de l'éjaculat.

Mais ce sont plutôt les conclusions de ce travail qui sont les plus surprenantes et surtout si on prend en compte le titre de l'article.

Il est bien connu que le CC est proposé dans le traitement de l'hypofertilité masculine mais la posologie en est différente et la durée du traitement également, puisque le but poursuivi est une augmentation du n ombre de spermatozoïdes mobiles, qui est obtenue ou non (4,5,6).

Mais cette réduction du pourcentage de spermatozoïdes à forte stabilité chromatinienne au 6ème jour de traitement de CC a-t-elle un quelconque intérêt? Cela n'est pas démontré ni le thème abordé. Aucune référence n'est faite à un effet possible sur la FIV, aucune suggestion d'une prolongation éventuelle de cette forme de thérapeutique.

Cette administration et cette étude d'un intérêt physiopathologique certain sont présentées sous un angle thérapeutique qui est peu vraisemblable. Comment les reviewers de Fertility and Sterility ont-il pu accepter cet article sous ce titre ? L'hypothèse la plus vraisemblable reste la rareté des bonnes études en andrologie. Or celle-ci sous certains aspects est une bonne étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. KVIST U., KJELLBERG S., BJOENDAHL L., HAMMAE M., ROOMAN GM Zinc in sperm chromatin and chromatin stability in fertile men and men in barren unions Scand J urol Nephrol 22: 1-6, 1988
2. BEHRE HM., NIESCHLAG E. MESCHEDE D. Diseases of the seminal ducts in ANDROLOGY, NIESCHLAG E. and BEHRE HM Ed Springer (Berlin) 1997
3. PURVIS K., CHRISTIANSEN E. Infection in the male reproductive tract. impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. Int J Androl 16: 1-13, 1993
4. EPSTEIN JA. Clomiphene treatment in oligosperrmic infertile males Fertil Steril 28 : 741-5, 1977
5. SOKOL RZ., STEINER BS., BUSTILLO M., PETERSEN G., SWERDLOFF RS. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility Fertil Steril 49 : 865-70, 1988
6. WHO Task Force on the prevention and management of infertility. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility Int J Androl 15 : 299-307, 1992

●●●●

LES ALTÉRATIONS DE LA SPERMATOGENÈSE APRÈS LÉSION DE LA MOELLE ÉPINIÈRE CHEZ LE RAT SONT PARTIELLEMENT CORRIGÉES PAR LA TESTOSTÉRONE, MAIS AGGRAVÉES PAR FSH.

THE DETRIMENTAL EFFECTS OF SPINAL CORD INJURY ON SPERMATOGENESIS IN THE RAT ARE PARTIALLY REVERSED BY TESTOSTERONE, BUT ENHANCED BY FOLLICLE-STIMULATING HORMONE

H.S.F. HUANG, M.T.LI, W.GIGLIO, R.ANESETTI, J.E.OTTENNELLER, L.M.POGACH

Endocrinology 1999, 140 : 1349-1355

Après lésion de la moelle épinière (LME), la fertilité masculine est en général altérée par oligospermie, asthénospermie et tératospermie associés à des degrés divers. Il apparaît que différents facteurs interviennent après LME. Dans le cas d'une LME expérimentale chez le rat, des anomalies rappelant celles qui accompagnent une hypoandrogénie. apparaissent une semaine après la lésion. plus ou moins associées et une baisse du nombre des spermatogonies et des spermatocytes préleptotènes. Au même moment, on observe une baisse de FSH et LH sériques avec une diminution de la testostérone intratesticulaire (TIT).

La spermatogenèse continue à se détériorer dans la phase chronique de la LME, alors que l'axe hypophysogonadique recommence à fonctionner normalement. Les auteurs ont donc voulu tester l'action des différentes hormones sur la spermatogenèse dans le modèle LME. Des rats adultes de 300-350 grammes ont donc subit une section de la moelle suivie de l'administration soit de FSH (0, 1U/jour) pendant 14 jours, soit de l'implantation sous cutanée de T (capsules de 2x5 cm) ou les 2 à la fois,

Une série contrôle a été opérée sans supplémentation hormonale et enfin des animaux ont été "Sham" opérés . Les effets ont été observés 4 et 12 semaines après l'intervention.

4 semaines après LME, le poids des testicules et des épididymes avait fortement diminué, cette diminution étant aggravée (+ 10%) par FSH. L'implantation de T a aussi entraîné une diminution du poids des testicules aggravée par l'association de FSH.

12 semaines après l'intervention le poids des testicules opérés non traités était de 45% inférieur aux rats contrôle, FSH aggravant le phénomène, alors que l'implantation de T atténue cette diminution.

L'implantation de T a diminué certaines des lésions de la spermatogenèse avec un maintien qualitatif 4 semaines après chirurgie. Au contraire, l'injection de FSH isolée ou associée à T a considérablement aggravé les lésions (diminution d'environ 25% des gonies Aal, A1 et B ainsi que des spermatocytes préleptotènes). La concentration de TIT chez les animaux non traités ou traités par FSFI seul n'a pas variée par rapport aux animaux "Sham" opérés.

Ces résultats montrent que l'altération de la spermatogenèse durant la phase aiguë de LME n'est pas en rapport avec la disponibilité en FSH et/ou T. Une analyse par Northernblot a montré une augmentation du mRNA du récepteur des androgènes dans le testicule des rats LME , cette augmentation étant supprimée par l'implant de T mais conservée par FSH. Au contraire, les taux de mRNA du récepteur de FSH, d'ABP et de transférrine n'ont pas été affectés par LME seule, alors qu'ils ont été diminués par FSH seule ou FSH + T.

Il apparaît donc que T a un effet positif sur le maintien d'une spermatogenèse qualitativement correcte dans la LME chronique et que cette hormone pourrait éventuellement être employée en pathologie humaine. (M.DROSDOWSKY)

● ● ● ●

L'INACTIVATION CIBLÉE DU GÈNE INS13 PROVOQUE UNE CRYPTORCHIDIE BILATÉRALE

TARGETED DISRUPTION OF THE INS13 GÈNE CAUSES BILATERAL CRYPTORCHIDISM

S. ZIMMERMANN, G. STEDING, J.M.A EMMEN, A.O BRINKMANN, K. NAYERNIA, A.F HOLSTEIN, W. ENGEL, I.M ADHAM

Molecular Endocrinology, 1999, Vol 13, n° 5, pp 681-691

La position des gonades chez les mammifères dépend du développement de deux ligaments, le ligament suspenseur supérieur et le gubernaculum. Pendant l'embryogenèse chez le mâle, le développement du gubernaculum et la régression du ligament suspenseur supérieur induisent la descente du testicule, alors que chez la femelle, le développement du ligament suspenseur supérieur et l'absence de développement du gubernaculum maintiennent l'ovaire en position abdominale. Plusieurs arguments suggèrent que la régression du ligament suspenseur supérieur est provoquée par la testostérone et l'induction du développement du gubernaculum par un autre facteur non-identifié.

Le gène Ins13 est un membre de la famille des insulin-like growth factors qui s'exprime spécifiquement dans les cellules de Leydig chez le fœtus et après la naissance. Il s'exprime aussi dans les cellules de la thèque de l'ovaire, mais seulement après la naissance.

Les souris homozygotes pour l'inactivation du gène Ins13 ont une cryptorchidie bilatérale avec des testicules et voies séminales non fixées. Ces malformations sont dues au déficit de développement du gubernaculum pendant l'embryogenèse. Chez les souris portant la double inactivation pour l'Insl3 et le récepteur aux androgènes, les testicules sont situés en position abdominale mais sont fixés par le ligament suspenseur supérieur.

Ces observations démontrent que l'Ins13 induit le développement du gubernaculum de manière indépendante des androgènes, alors que la régression du ligament suspenseur supérieur est provoquée par les androgènes indépendamment de l'Ins13.

On note que les troubles de la spermatogenèse observés chez les souris Ins13 ne surviennent pas si les testicules sont abaissés chirurgicalement de manière précoce.

Commentaire (H.LEJEUNE)

La cryptorchidie peut représenter un symptôme d'un déficit gonadotrope congénital ce qui renvoie à l'androgéno-dépendance de la descente testiculaire. Néanmoins, la cryptorchidie s'observe, le plus souvent, indépendamment d'un déficit endocrinien caractérisé, et certains cas de cryptorchidie familiale font suspecter une cause génétique. Le(s) gène(s) en cause reste(nt) inconnu(s) à l'heure actuelle. L'observation d'une cryptorchidie induite par l'inactivation du gène Insl3 chez la souris fait de ce gène à expression testiculaire un des candidats potentiels pour expliquer certains cas de cryptorchidies observés en clinique humaine.

• • • •

LE DÉVELOPPEMENT FÉMININ CHEZ LES MAMMIFÈRES EST RÉGULÉ PAR WNT - 4.

FEMALE DEVELOPMENT IN MAMMALS IS REGULATED BY WNT-4 -SIGNALLING

S. VAINO, M. HEIKKILÄ, A. KISPERT, N. CHIN, A. P. MCMAHON

Nature, vol. 397, 1999, 405-9.

Durant la vie embryonnaire précoce l'appareil reproducteur féminin et masculin sont constitués d'une gonade indifférenciée identique dans les deux sexes. Aucune caractéristique morphologique ne peut différencier les sexes féminin ou masculin. A côté des gonades, les canaux de Müller et de Wolf constitueront les futurs organes génitaux internes et externes.

La différenciation masculine, est sous la dépendance du Chromosome Y et du gène SRY. Il en résulte une différenciation des précurseurs des cellules de Sertoli, et la sécrétion d'une hormone : la Müllerian Inhibiting Substance (MIS) qui induit une involution des canaux de Müller.

Chez la femelle, l'absence de MIS permettrait le développement des canaux de Müller et l'absence de testostérone induirait la dégénérescence des canaux de Wolf. La différenciation femelle est a considérer comme une acquisition par défaut d'expression du Chromosome Y, du gène SRY et de MIS Cette vision est sûrement réductrice. Une équipe finlando-américaine a mis en évidence chez la souris un gène (Wnt - 4) qui pourrait participer à la différenciation femelle à partir du onzième jour après l'ovulation. Wnt - 4 est exprimé dans la gonade indifférenciée des deux sexes, mais est absente des canaux de Wolf

A onze jours et demi, l'expression de Wnt - 4 est inhibée dans la gonade mâle, mais est toujours présente dans la gonade femelle. Wnt - 4 est aussi fortement exprimée dans le mésenchysme et l'épithélium des canaux de Müller.

Les souris mâles, ayant un allèle nul de Wnt - 4 ont un appareil génital normal à la naissance ; alors que les souris femelles, homozygotes pour la mutation, ont un appareil génital externe normal et une gonade masculinisée. La gonade est ronde et non encapsulée comme chez le mâle. L'appareil juxtagonadique est porteur de nombreuses circonvolutions rappelant le canal épididymaire. Les études immuno-histochimiques de l'appareil juxta-gonadique sont caractéristiques des canaux de Wolf. (Activité Pax2Lac2Z transgène).

Les études montrent que Wnt 7 A et de Pax 8, indispensables au développement des canaux de Müller sont absents chez les mutants homozygotes mâles et femelles. Wnt 7 et Pax 8 sont présents à partir de onze jours et demi après l'ovulation. Leur absence chez les souris mutées homozygotes montre que Wnt 4 est essentiel à la formation des canaux de Müller, mais que ce n'est uniquement que chez les femelles que son absence a des conséquences.

Wnt 4 et stéroïdogénèse chez les femelles mutées : la sécrétion de testostérone, chez les souris mutées pour Wnt 4 dans la gonade, devrait être initiée pour permettre la poursuite du développement des canaux de Wolf. L'expression de la 3 ß désydroxy stéroïde déshydrogénase (3 ß HSD) ainsi que la 17 Alpha Hydroxydase est positive dans les gonades des souris homozygotes pour la mutation. Ainsi, en l'absence d'expression de Wnt - 4, la stéroïdogénèse est initiée au niveau de l'ovaire.

Wnt 4 induit le développement ovocytaire : parallèlement à la sécrétion paradoxale de stéroïdes par les gonades des souris homozygotes, le nombre d'ovocytes est significativement réduit. L'expression d'Oct - 4, un marqueur des cellules germinales ovariennes et testiculaires est normale chez les souris homozygotes mâles et femelles. Les phases précoces de migration et de différenciation des cellules germinales ne sont pas sous la dépendance de Wnt - 4. Alors que les gonades de souris homozygotes comportent un nombre très réduit d'ovocytes dont la majorité est en cours de dégénération. La différenciation et la multiplication des cellules germinales ovariennes semble directement sous la dépendance de Wnt - 4 car l'administration chronique de testostérone n'affecte pas, classiquement, le développement ovocytaire.

DISCUSSION

Wnt - 4 semble indispensable dans trois étapes de la différenciation féminine : formation des canaux

de Muller, différenciation de la ligne interstitielle cellulaire, développement ovocytaire

Wnt - 4 supprime l'activité leydigienne dans la gonade femelle. Comme l'expression de Wnt 4 est perdue dans le testis en conjonction avec la détermination sexuelle masculine, Wnt 4 pourrait être régulée négativement par le déterminisme sexuel masculin. A l'heure actuelle, il est impossible de déterminer quelle lignée cellulaire somatique exprime Wnt 4. Il est donc impossible de déterminer si Wnt 4 pourrait être la cible directe des régulateurs transcriptionnels du déterminisme sexuel qui initie la différenciation des lignées cellulaires.

COMMENTAIRE (B. SALLE)

Il est plus difficile d'être une femme que de ne pas être un homme !!

Les travaux concernant le gène Wnt - 4 montrent une spécificité propre au détermi-nisme féminin. Wnt - 4 jouerait un rôle important dans la maturité ovocytaire fœtale.

Wnt - 4 n'est sûrement pas le seul gène à imputer dans la différenciation ovarienne et ovocytaire. Cependant, ces recherches ouvrent le champ à la compréhension des mécanismes impliqués dans les ménopauses précoces qui pourraient être, pour une partie, secondaires à une mutation de novo de Wnt - 4.

• • • •

LE RISQUE DE CANCER DU TESTICULE CHEZ DES HOMMES HYPOFERTILES ETUDE CAS-TEMOIN

RISK OF TESTICULAR CANCER IN SUBFERTILE MEN - CASE-CONTROL STUDY

H. MOLLER, N.E. SKAKKEBAEK

British Médical Journal, 318, 27 February 1999, 559-562

Les auteurs du présent travail ont évalué l'association entre l'hypofertilité masculine et le possible risque de développer secondairement un cancer du testicule avec une approche épidémiologique de type " cas-témoin ".

Les populations sélectionnées pour cette étude étaient tous les hommes nés entre 1916 et 1970 ayant eu un cancer du testicule diagnostiqué dans la période 1986-88 dont l'inscription dans le registre danois du cancer est systématique, d'une part, tous les hommes nés entre 1916 et 1970, vivants au moment de l'étude et enregistrés sur le registre central de la population danoise, d'autre part.

Le principe de l'étude était une interview téléphonique d'environ une demie heure avec un ensemble de questions courtes portant sur les antécédents médicaux, les antécédents de fécondité, la sexualité, le statut marital et l'éducation. Ces interviews standardisées ont été réalisées dans la période 89-90 par des professionnels des enquêtes téléphoniques Il faut cependant noter que les intervieweurs connaissaient le statut, cas ou témoin, des hommes interviewés.

Six cent quatre vingt neuf hommes correspondaient à la première situation, 584 ont pu être contactés et parmi eux, 514 (88%) ont accepté de participer à l'étude, 262 ayant eu un séminome, 239, une tumeur non séminomateuse et 13, une tumeur testiculaire d'un autre type. Dans la population beaucoup plus nombreuse des témoins, un tirage au sort a permis de contacter 1049 hommes, 720 acceptant de participer à l'étude (69%).

Les deux populations ont été appariées en fonction de l'année de naissance des hommes (9 classes de 6 ans) afin d'obtenir des fréquences de distribution comparables pour cette variable dans les 2 populations.

Pour le groupe cancer du testicule, il existait une date précise de diagnostic. Pour le groupe témoin une date artificielle de " diagnostic " a été calculée à partir des dates de diagnostic chez les patients de telle façon que les distributions par rapport à la date soient équilibrées dans les 2 groupes.

La mesure choisie pour évaluer la fertilité de tous les hommes interviewés était le nombre d'enfants au moment du diagnostic, les enfants nés 2 ans ou plus avant le diagnostic n'étant pas inclus dans le compte. A partir de ce compte, la fertilité des hommes ayant un cancer du testicule était classée en 3 catégories en référence à la population témoin : fertilité basse si le nombre d'enfants était inférieur à celui trouvé dans le groupe témoin, normale si le nombre était identique et haute s'il était supérieur.

La méthodologie statistique utilisée était une analyse en régression logistique intégrant la covariable année de naissance et fournissant les odds ratios (risque relatif) avec l'intervalle de confiance à 95% pour chaque facteur de risque étudié. L'existence de possibles tendances dans l'évolution du risque en fonction de la catégorie de fertilité a été étudiée par analyse en régression linéaire.

Les résultats principaux de cette étude sont les suivants :

- Il existe un risque réduit de cancer du testicule associé à la paternité, le risque relatif étant de 0,63 avec un intervalle de confiance à 95% situé entre 0,47 et 0,85
- Il existe un risque accru de développer un cancer du testicule pour les hommes ayant une fertilité classée comme faible, le risque relatif étant de 1,98 avec un intervalle de confiance à 95% situé entre 1,43 et 2,75
- Il n'y a pas " d'effet protecteur " pour les hommes ayant une fertilité considérée comme haute
- Les risques sont similaires selon que l'histologie révèle un séminome ou une tumeur non séminomateuse
- Des cofacteurs tels que cryptorchidie, atrophie testiculaire ou antécédents de MST n'influencent pas le risque de développer un cancer du testicule

Commentaire (J. AUGER)

Cette étude épidémiologique apporte un élément nouveau tout à fait passionnant en faveur de l'hypothèse de facteurs étiologiques communs à l' hypofertilité masculine et au cancer du testicule. Ces résultats ont pu être obtenus grâce au système remarquable de collecte systématique des données de population et surtout de santé mis en place depuis de nombreuses décennies dans les pays scandinaves. Le nombre élevé de sujets étudiés, les taux importants de participation et le caractère standardisé de la méthodologie garantissent la validité des résultats même si l'on note que les facteurs féminins ne sont pas pris en compte (il n'y a pas de raison a priori de penser que ces facteurs joueraient un rôle plus important dans une population que dans l'autre). De plus, l'élimination de l'analyse des deux années précédant le " diagnostic " dans les 2 groupes exclut le fait que l'association entre hypofertilité et cancer du testicule soit simplement due à une modification des comportements sexuels suite au diagnostic. Bien sûr, on peut s'interroger sur la valeur du nombre d'enfants comme mesure la plus pertinente de la fertilité masculine. D'un autre côté, la simplicité de l'approche en comparaison à des études se basant sur des questionnaires lourds ou plus encore sur la réalisation d'analyses de sperme est sans conteste un atout majeur de faisabilité. Il faut noter que pour ce dernier type d'étude (évaluation du sperme), la France pourrait à l'avenir jouer un rôle important grâce au réseau unique des CECOS qui constituent des observatoires privilégiés de la santé reproductive de l'homme, ces centres réalisant des analyses de sperme chez des hommes féconds (candidats au don de sperme, à la vasectomie) et des patients atteints de cancer du testicule (autoconservation du sperme avant thérapie anticancéreuse).

Selon les auteurs, l'explication la plus plausible de l'association observée entre l'hypofertilité et le cancer du testicule est que des facteurs communs augmentent le risque à la fois de l'hypofertitité et du cancer du testicule, les mêmes auteurs suggérant dans d'autres articles récents que les facteurs en cause seraient majoritairement environnementaux. L'hypothèse qui impliquerait le rôle de facteurs de l'environnement a récemment été faite à propos des niveaux de production spermatique et de l'incidence du cancer du testicule en comparant la situation de deux pays voisins, la Finlande et le Danemark .- en Finlande, une absence de déclin séculaire de la concentration et du nombre total de spermatozoïdes, des valeurs moyennes élevées de ces paramètres, une faible incidence des cancers du testicule sans augmentation séculaire manifeste sont observées, la situation étant exactement inverse au Danemark. Par ailleurs, la fertilité, appréciée par le délai nécessaire à concevoir (DNC) est significativement plus élevée en Finlande qu'au Danemark.

Il faut maintenant souhaiter que des études plus fondamentales vont rapidement se mettre en place pour étudier les facteurs en cause, cette question soulevant un problème majeur de santé publique.

• • • •