

Environnement, spermatozoïde et descendance

Au cours des cinquante dernières années, la numération des spermatozoïdes a décliné de 30 à 40 %, avec des altérations morphologiques et une baisse de la mobilité. Des recherches ont, par ailleurs, montré que la spermatogenèse et les spermatozoïdes sont sensibles à de nombreux facteurs naturels ou artificiels, physiques et chimiques, dont les effets peuvent se combiner : le stress et l'âge, les radiations ionisantes, les chimiothérapies anticancéreuses, les polluants métalliques, les solvants, etc. Ces facteurs peuvent non seulement affecter la fertilité mais aussi conduire à des anomalies qualitatives chez la descendance.

Maurice Auroux
Emmanuel Dulioust

Dans un article récent, les Danois tirent la sonnette d'alarme : de 1938 à 1991, la numération des spermatozoïdes serait passée, dans le monde, de 113 millions à 66 millions/ml [1]. Cette information vient d'être confirmée pour la région parisienne par Auger *et al.* qui notent, en outre, une atteinte de la mobilité et de la morphologie [2]. La chute du nombre n'a rien de dramatique et 66 millions de bons spermatozoïdes suffisent largement à assurer une descendance. En revanche, la question qui se pose de manière aiguë, compte tenu de la toxicité progressivement croissante de notre environnement et de l'allongement considérable de la durée moyenne de la vie, est celle de l'origine de la chute et des altérations gamétiques qualitatives susceptibles de l'accompagner. Or on sait que, chez l'homme, différents facteurs peuvent modifier la spermatogenèse et entraîner une hypofertilité plus ou moins accentuée, voire une stérilité [3]. Ainsi, relativement à ces situations, il existe des populations à

risques. Et, au-delà d'une éventuelle fécondation, on peut se demander si les descendances obtenues à partir de tels spermatozoïdes ne courent pas elles aussi quelques risques.

Altération des spermatozoïdes

Influence de l'environnement

• Les facteurs iatrogènes

De nombreux agents chimiques et physiques utilisés en thérapeutique sont capables de perturber la spermatogenèse [3, 4]. On a, par exemple, montré que certains sulfamides et antibiotiques entraînaient des altérations réversibles de la mobilité et de la morphologie des gamètes, chez l'homme et l'animal. Parmi les antifongiques, le kétoconazole est, à doses élevées et prolongées, responsable d'un blocage de la sécrétion de testostérone aboutissant à une azoospermie réversible. Le cas du diéthylstilboestrol est particulier, puisque ses effets nocifs se sont manifestés *via* la mère, mais on connaît aujourd'hui

ADRESSE

M. Auroux : professeur. E. Dulioust : maître de conférences. Université Paris-Sud, biologie de la reproduction et du développement, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.

RÉFÉRENCES

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992 ; 305 : 609-13.
2. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 281-5.
3. Auroux M, Dulioust E, Feneux D. Spermatozoïde, environnement et prévention. *Andrologie* 1994 ; 1 : 13-21.
4. Wyborek AJ, Gordon LA, Burkhart JG, Francis MW, Kapp RW Jr, Letz G, Malling HV, Topham JC, Whorton MD. An evaluation of human sperm as indicators of chemically induced alteration of spermatogenic function. *Mutat Res* 1983 ; 115 : 73-148.
5. Czyglik F. Autoconservation de sperme avant thérapeutique stérilisante : indications et résultats. In : *L'insémination artificielle*, CECOS. Paris : Masson, 1991 : 53-61.
6. Jegou B, Velez de la Calle JF, Bauche F. Protective effect of medroxyprogesterone acetate plus testosterone against radiation-induced damage to the reproductive function of male rats and their offspring. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 8710-4.
7. Velez de la Calle JF, Jegou B. Protection by steroid contraceptives against procarbazine-induced sterility and genotoxicity in male rats. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 1308-15.
8. Royere D, Hamamah S, Nicolle JC, Barthelemy C, Poindron J, Roussie M, Lansac J. Effets de la congélation sur la stabilité de la chromatine des spermatozoïdes humains : étude cytophotométrique. *Fertil Contracept Sexual* 1987 ; 15 : 718-21.
9. Aschwood-Smith MJ. The cryopreservation of human embryos. *Hum Reprod* 1986 ; 1 : 319-22.
10. Leibovitz B, Siegel BV. Aspect of free radical reactions in biological systems. *Aging J Gerontol* 1980 ; 35 : 45-56.
11. Wallace DC. Mitochondrial genetics : a paradigm for aging and degenerative diseases ? *Science* 1992 ; 256 : 628-32.
12. Velez de la Calle JF, Soufir JC, Chodorge F, Boisseau C, Kercret H, Jegou B. Reproductive effects of anti-cancer drug procarbazine in male rats at different ages. *J Reprod Fertil* 1988 ; 84 : 51-61.
13. Wyborek AJ, Gordon LA, Burkhart JG, Francis MW, Kapp RW, Letz G, Malling HV, Topham JC, Whorton MD. An evaluation of the mouse sperm morphology test and other sperm tests in non human mammals. *Mutat Res* 1983 ; 115 : 1-72.
14. Cox BD, Lyon MF. The induction by X-rays of chromosome aberrations in germ cells of male guinea-pigs, golden hamsters and rabbits. I. Dose response in post-meiotic stages. *Mutat Res* 1975 ; 29 : 93-109.

l'effet délétère qu'a pu avoir cette hormone, largement donnée pendant la grossesse dans les années 1960, sur la spermatogenèse de l'enfant. Les radiations et les antimitotiques utilisés en cancérologie sont plus radicaux et, selon les agents employés, conduisent très souvent à la stérilité. La réversibilité des perturbations dépend des modalités du traitement et des individus. C'est ainsi que, cinq ans après certaines polychimiothérapies, 80 % des hommes demeurent azoospermiques [5]. Des tentatives sont actuellement faites pour protéger la spermatogenèse par des moyens hormonaux qui bloqueraient ou stimuleraient la multiplication des spermatogonies [6, 7]. La cryopréservation du sperme avant la thérapie est actuellement le seul recours vis-à-vis de ces effets secondaires. Toutefois, et bien que ses conséquences soient plus discrètes, la cryoconservation peut aussi être nocive : elle peut, par exemple, modifier la mobilité et l'ultrastructure des spermatozoïdes. Elle léserait aussi l'ADN, tant dans sa structure [8] que dans sa méthylation [9], et l'on suppose que l'augmentation de la production de radicaux libres dus au froid serait ici en cause [10]. Remarquons à ce propos que la susceptibilité de l'ADN mitochondrial aux radicaux libres serait beaucoup plus élevée que celle de l'ADN nucléaire [11]. Pour certains auteurs, les ultrasons seraient également toxiques, altérant la numération, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes [3]. Les ultrasons ont ainsi été proposés comme moyen anticonceptionnel. Ces troubles sont en général réversibles à l'arrêt du traitement. Chez l'animal, les travaux réalisés avec les substances antimitotiques [12, 13], les rayonnements [14] et les ultrasons [15] confirment cette susceptibilité de la spermatogenèse. Ils montrent, par ailleurs, que les tranquillisants du type des benzodiazépines peuvent aussi entraîner des malformations des spermatozoïdes [16], ce qui devient inquiétant si l'on se réfère au niveau de consommation de ces substances en France.

• Les toxiques

Chez l'homme, certains pesticides comme le dibromochloropropane ou

le dibromure d'éthylène entraînent des altérations de la spermatogenèse. Il en est de même du plomb, à fortes doses, le problème restant ouvert pour les doses faibles, telles que celles qui concernent chaque citadin du fait des gaz d'échappement des voitures. D'autres métaux lourds, tels que le cadmium, le mercure, le manganèse et le cuivre, sont également toxiques. Le cadmium, utilisé dans la fabrication des engrais phosphorés, inhibe l'activité de la choline acétyltransférase et diminue, *in vitro*, la mobilité des spermatozoïdes de l'homme et du rat. Le sulfure de carbone, employé dans la fabrication des fibres artificielles, perturberait aussi la spermatogenèse chez l'homme en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysio-Leydigien.

Chez l'animal, des solvants industriels comme l'éthylène glycol, le mono ou le diméthyl éther provoquent une atrophie de l'épithélium germinatif lorsqu'ils sont inhalés par le mâle chez la souris, le rat, le chien et le lapin.

Dans le cadre des toxiques alimentaires, le rôle délétère de l'alcool est démontré chez l'homme quand l'alcoolisme s'accompagne de cirrhose : certaines recherches font alors état d'une chute de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes, voire d'atrophie testiculaire [17]. Toutefois, les études qui ne considèrent pas le cas des grands alcooliques ne notent pas de différences entre les buveurs et les non-buveurs [17]. Chez le rat et la souris, l'alcool altère la spermatogenèse et diminue l'aptitude des spermatozoïdes à féconder l'ovocyte. On a pu, enfin, mettre en évidence une hypoploïdie dans les spermatogonies de souris alcoolisées, l'intensité de l'effet étant proportionnel à la dose d'alcool administrée [18].

En ce qui concerne le tabac, les résultats sont assez flous, les facteurs en cause (âge, constitution du fumeur, etc.) étant nombreux et intriqués. Toutefois, pour un âge égal ou inférieur à 35 ans, la proportion de fumeurs serait significativement plus élevée chez les hommes inféconds que chez les sujets féconds (57 % contre 43 %) [17].

Enfin, certains auteurs se sont intéressés aux drogues psychoactives, comme le cannabis. Cette substance

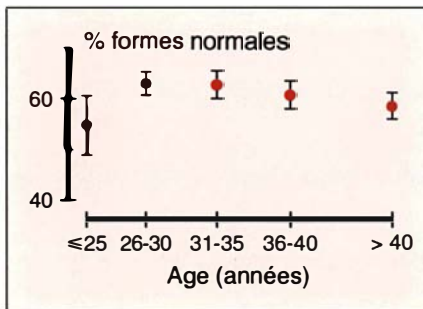


Figure 1. La qualité d'un spermatozoïde repose sur sa morphologie et sa mobilité. Chez l'homme, le pourcentage de cellules ayant une morphologie normale évolue en fonction de l'âge selon la courbe présentée, avec un maximum autour de la trentaine. Le pourcentage de cellules mobiles suit une évolution similaire [21]. Le nombre ne diminue que très lentement avec le vieillissement.

entraîne, chez la souris mâle, une chute du poids des testicules, une altération de la spermatogenèse comportant des anomalies chromosomiques et une diminution de la fertilité.

• Les radiations

L'effet sur la spermatogenèse des faibles doses reçues à proximité des sources industrielles n'est pas encore précisément connu, mais il semble qu'il existe et soit responsable de mutations, comme nous le verrons plus loin. Les expositions chroniques ont un effet subtil mais net. Ainsi, au Japon, les radiologistes présentent une diminution significative du taux standardisé de fécondité et, à l'intérieur de cette anomalie, il existe un effet dose. Les employés des usines d'uranium présenteraient pour leur part des anomalies variables du nombre, de la morphologie et de la mobilité des gamètes.

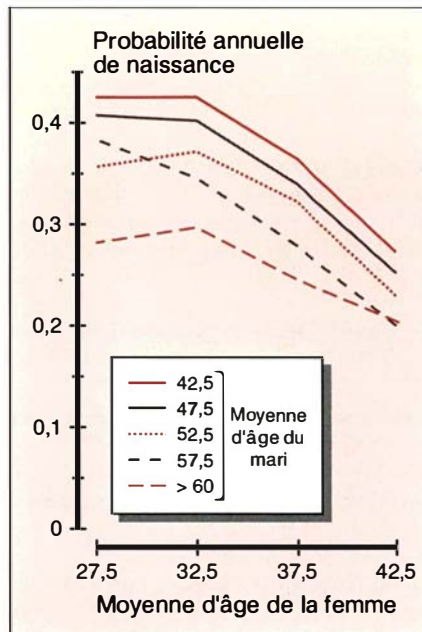


Figure 2. Probabilité annuelle de naissance dans un couple en fonction de l'âge des parents. L'étude a porté sur la population irlandaise de 1911, c'est-à-dire sans contraception organisée et avec un écart d'âge homme-femme fréquemment important. La probabilité de naissance diminue en moyenne à partir de 32-33 ans chez la femme et de 42-43 ans chez l'homme [22].

• La chaleur

On a prouvé, chez l'homme et l'animal, que la chaleur perturbait la spermatogenèse et pouvait diminuer la fertilité masculine [19, 20]. Une fièvre élevée et prolongée, un varicocèle important (dilatation d'une veine spermatique) peuvent ainsi être responsables de difficultés plus ou moins graves. Les hommes exposés à des températures élevées constituent donc une population à risques et l'on a observé que les ouvriers servant les fours à céramiques présentaient une chute de la mobilité des gamètes expliquant peut-être une augmentation significative des couples sans enfants dans cette population. Notons cependant que l'effet de la chaleur paraît réversible.

Influence des facteurs naturels

• L'âge

La plus grande étude réalisée jusqu'ici [21] montre que, chez l'hom-

me, la numération ne présente pas de variation notable entre 21 et 50 ans. En revanche, la morphologie et la mobilité varient selon une courbe dont le sommet correspond à la trentaine (figure 1). Parallèlement, la fertilité masculine baisse régulièrement à partir de la quarantaine (figure 2) [22] et il n'est pas exclu que cette dégradation due au vieillissement soit plus marquée chez certains sujets à fertilité limitée. Actuellement, le recul progressif de l'âge de la paternité peut donc amplifier les difficultés chez des hommes dont la fertilité est naturellement ou accidentellement compromise. La détection précoce d'une telle hypofertilité par le spermogramme pourrait ainsi permettre à des couples informés de modifier leurs projets de contraception ou d'interruption volontaire de grossesse. De plus, cette déficience étant plus facile à corriger chez un sujet jeune, la précocité du diagnostic serait bénéfique. On peut d'ailleurs tenir le même raisonnement avant le début d'une contraception féminine afin de vérifier si, compte tenu des résultats du partenaire, elle est justifiée.

• Le stress

Le stress pourrait avoir une influence nocive sur la fertilité. Il augmente le taux des endorphines qui inhibent la libération de dopamine ; la chute de la dopamine entraîne à son tour une baisse de production du LH-RH, donc de testostérone, et c'est ainsi que le stress diminuerait transitoirement la spermatogenèse [23]. A ce propos, on peut se demander si le rythme de plus en plus stressant de la vie moderne ne serait pas impliqué dans la diminution progressive de certains paramètres spermatiques (*signalée plus haut*) [1, 2].

Retentissement de l'altération des gamètes mâles sur la progéniture

La diminution de la fertilité masculine due aux facteurs que nous venons d'envisager est une chose mais, en cas de fécondation, le retentissement de l'altération des gamètes sur le développement de la progéniture est un second problème qui amplifie considérablement l'importance du premier. Cette question rejoint ainsi

RÉFÉRENCES

15. Lancranjan I, Maiganescu M, Rafaila E. Gonadic function in workmen with long term exposure to microwaves. *Health Phys* 1975 ; 29 : 381-3.
16. War RN, Das RK. Induction of sperm head abnormalities in mice by three tranquillizers. *Cytobios* 1983 ; 36 : 45-51.
17. Spira A, Ducot B, Jouannet TP, Soumah A, Feneux D, Albert M. Consommation de tabac, d'alcool et fertilité masculine. In : Spira A, Jouannet P, eds. *Facteurs de la stérilité humaine*. Vol. 103. Paris: Inserm 1981; 363-72.
18. Alvarez MR. Numerical chromosome variation in mouse spermatogonia resulting from alcohol consumption. *J Heredity* 1983 ; 74 : 58-61.
19. Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Hyperthermia and human spermatogenesis : enhancement of the inhibiting effect obtained by artificial cryptorchidism. *Int J Androl* 1987 ; 10 : 571-80.
20. Mieusset R, Quintana Casares PI, Sanchez-Partida LV, Sowerbutts SF, Zupp JL, Setchell BP. Effects of heating on the testes and epididymises of rams by scrotal insulation on fertility and embryonic mortality in ewes inseminated with frozen semen. *J Reprod Fert* 1992 ; 94 : 337-43.
21. Schwartz D, Mayaux MJ, Spira A, Moscato ML, Jouannet P, Czyglik F, David G. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril* 1983 ; 39 : 530-5.
22. Anderson BA. Male age and infertility. Result from Ireland prior to 1911. *Pop Index* 1975 ; 41 : 561-7.
23. Auroux M. Stress et spermatogénèse. *Andrologie* 1995 ; 5 : 55-61.
24. Auroux M. La physiotérogénèse du comportement. Un nouvel aspect de la pathologie du développement prénatal. *J Gyn Obst Biol Repr* 1981 ; 10 : 633-40.
25. Trasler JM, Hales BF, Robaire B. Paternal cyclophosphamide treatment of rats causes foetal loss and malformations without affecting male fertility. *Nature* 1985 ; 316 : 144-6.
26. Adams PM, Fabricant JD, Legator MS. Cyclophosphamide induced spermatogenic effects detected in the F1 generation by behavioral testing. *Science* 1981 ; 211 : 80-3.
27. Auroux M, Dulioust E, Selva J, Rince P. Cyclophosphamide in the F₀ male rat : physical and behavioral changes in three successive adult generations. In : « Male mediated F1 abnormalities ». *Mutat Res* 1990 ; 229 : 189-200.
28. Auroux MR, Dulioust EM, Nawar NY, Yacoub SG, Kempf EH, Ebel AB. Cyclophosphamide in the male rat : cerebral biochemical changes in progeny. *Biomed Pharmacother* 1990 ; 44 : 519-23.

un des thèmes les plus préoccupants de l'écologie.

Influence de l'environnement

• Les facteurs iatrogènes

Dans ce domaine, les résultats, jusqu'ici, sont surtout expérimentaux. Des travaux déjà anciens ont montré que la thalidomide, la méthadone ou la morphine pouvaient, administrées au mâle, entraîner des perturbations chez la progéniture : augmentation des taux de mortalité fœtale et néonatale, poids de naissance abaissé et troubles de l'émotivité [24].

D'autres recherches ont montré que certains antimitotiques, administrés au mâle, provoquaient des troubles chez sa progéniture. C'est ainsi que la procarbazine entraîne un taux significativement augmenté de pertes embryonnaires post-implantation (*figure 3*) [7] ; que le cyclophosphamide entraîne des malformations quand les croisements sont effectués pendant ou à la fin du traitement (*figure 4*) [25], mais aussi des troubles essentiellement fonctionnels lorsque les croisements ont été effectués à distance de ce traitement. Il s'agit, soit de troubles du comportement chez des rats prépubères [26], soit, comme nous l'avons nous-mêmes mis en évidence, d'une diminution des capacités d'apprentissage chez les adultes (*figure 5*) [27] accompagnée d'une altération de certains des supports biochimiques de la mémoire [28]. Ces troubles, qui peuvent se transmettre d'une génération à l'autre (nous les avons observés jusqu'à la troisième génération), présentent les caractères de syndromes dominants, ce qui pose évidemment des problèmes. Il semble toutefois que l'administration de complexes stéroïdiens au père avant et pendant le traitement puisse protéger la progéniture, au moins partiellement (*figure 3*) [7, 29]. La cryoconservation pourrait, par ailleurs, être à l'origine de mutations : nous avons en effet montré que les embryons de souris dérivant, cette fois, d'ovocytes congelés, présentaient un taux d'échange des chromatides sœurs anormalement élevé [30]. Signalons, en outre, que des altérations somatiques ne sont pas à exclure, car nous venons de mettre en évidence que la cryoconservation des embryons de souris

pouvait entraîner des modifications morphologiques, physiologiques et comportementales chez les animaux qui en dérivent [31]. La question reste évidemment de savoir si la cryoconservation des spermatozoïdes peut être responsable de tels effets.

• Les facteurs toxiques

Chez l'homme, une enquête anglaise [32] a montré que le poids de naissance des enfants nés de pères travaillant en présence des solvants industriels dont nous avons déjà parlé, est significativement plus faible que celui des enfants d'une population témoin. Le cannabis peut, administré chez la souris mâle, entraîner une augmentation des morts pré- et post-natales chez sa progéniture. La situation se complique, en outre, du fait de l'héritabilité possible de certaines des anomalies constatées : en effet, les altérations de la spermatogénèse paternelle peuvent être retrouvées chez la progéniture, ce qui suggère la survenue de mutations [33]. Le problème est identique avec le plomb et les benzodiazépines qui provoquent des troubles de la spermatogénèse communs au père et à la progéniture. Dans la même perspective, mais avec une symptomatologie différente, l'alcool paraît pouvoir être mutagène car, chez le rat et la souris, l'administration de ce toxique à des mâles entraîne des troubles du comportement chez leurs petits [34].

• Les radiations

D'après une enquête anglaise [35], la probabilité d'apparition de leucémies ou de lymphomes serait significativement plus élevée chez les enfants nés de pères professionnellement exposés aux radiations des centrales nucléaires que chez les enfants nés de pères non exposés. Chez l'animal, on a, par ailleurs, montré qu'aux altérations constatées de la spermatogénèse pouvait correspondre une augmentation significative des résorptions embryonnaires, de diverses malformations et de tumeurs, surtout pulmonaires.

• La chaleur

Chez le bélier, les spermatozoïdes épидидymaires soumis à une légère augmentation de température sont capables de féconder, mais le taux de survie des embryons est significative-

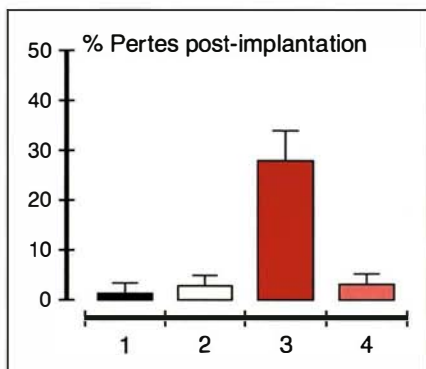


Figure 3. **Toxicité génétique, pour les spermatozoïdes, d'un antimétoprolique utilisé en cancérologie, la procarbazine.** Traitement du rat mâle par cette substance avant croisement et tentative de protection hormonale de la spermatogenèse par l'acétate de médroxyprogestérone + testostérone (MPA-T). 1 : témoins, 2 : administration de MPA-T seule, 3 : administration de procarbazine seule, 4 : administration de procarbazine + MPA-T. Les pertes embryonnaires après l'implantation utérine sont significativement augmentées lorsque les fécondations ont eu lieu à partir de spermatozoïdes ayant subi l'action de la procarbazine seule. La protection par MPA-T semble avoir été efficace [7].

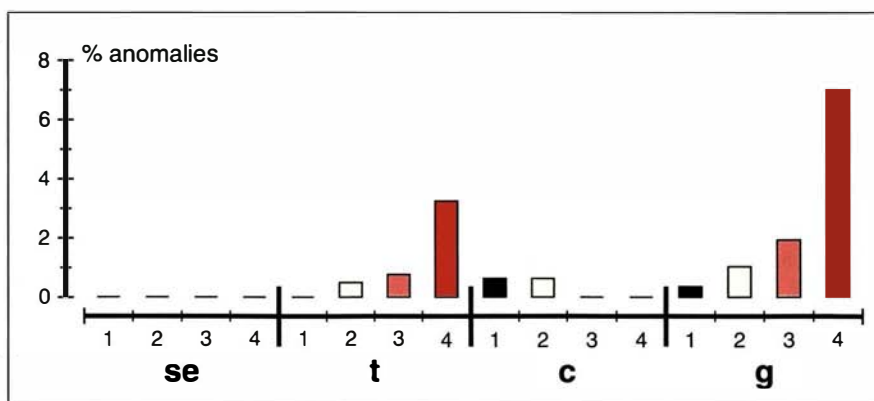


Figure 4. **Toxicité génétique, pour les spermatozoïdes, d'un antimétoprolique utilisé en cancérologie, le cyclophosphamide.** Retentissement sur la morphogénèse du conceptus : pourcentage de malformations externes chez les fœtus de rat au 20^e jour de gestation, en fonction : (1) de la dose administrée ; (2) des différents stades de la spermatogénèse, sélectivement touchés grâce à des durées de traitement avant croisement adaptées : 1-2 semaines : atteinte des spermatozoïdes épидидymaires (se) (mûrs) ; 3-4 semaines : atteinte des spermatides (t) (étape précédant les spermatozoïdes) ; 5-6 semaines : atteinte des spermatocytes ; (c) (étape précédant les spermatides) ; 7-9 semaines : atteinte des spermatogonies (g) (cellules initiales). 1 : témoins. 2, 3, 4 : doses croissantes de cyclophosphamide (1,4 ; 3,4 ; 5,1 mg/kg/jour). Le pourcentage de malformations est significativement augmenté pour la dose la plus forte et lorsque les spermatogonies et les spermatides sont concernés [25].

ment diminué [36]. On peut donc se demander si les avortements précoces de femmes dont le partenaire est porteur d'un varicocèle important ne pourraient pas procéder d'un mécanisme similaire.

Influence des facteurs naturels

• L'âge

Chez l'homme, le vieillissement paternel peut accroître, pour les enfants, le risque d'apparition de syndromes autosomiques dominants (achondroplasie, syndromes d'Alpert, de Marfan, maladie de Recklinghausen, etc.) ou même récessifs pour certains auteurs (hémophilie A, myopathie de Duchenne) [37]. Expérimentalement, nous avons mis en évidence que le vieillissement paternel peut en outre déterminer, chez la progéniture du rat, des troubles essentiellement fonctionnels tels qu'une baisse des capacités d'apprentissage des petits devenus

adultes [38]. Des expériences antérieures de notre groupe suggèrent, en outre, qu'un phénomène similaire pourrait exister dans l'espèce humaine : pour un âge maternel donné, la réussite d'hommes de 18 ans à des tests psychométriques décroît à mesure que s'élève l'âge du père à la naissance [39]. De façon remarquable, la réussite à ces tests est également pénalisée par un très jeune âge paternel.

La courbe des résultats présente ainsi, globalement, la forme d'une parabole dont le sommet correspond à un âge paternel d'environ 30 ans (figure 6), rappelant en cela l'évolution des caractères qualitatifs des spermatozoïdes [21]. Il est cependant difficile actuellement de faire la part d'éventuels facteurs génétiques liés à l'âge paternel et du contexte socio-éducatif associé. Nous poursuivons cette étude afin de préciser la nature et les éventuelles relations des facteurs en cause.

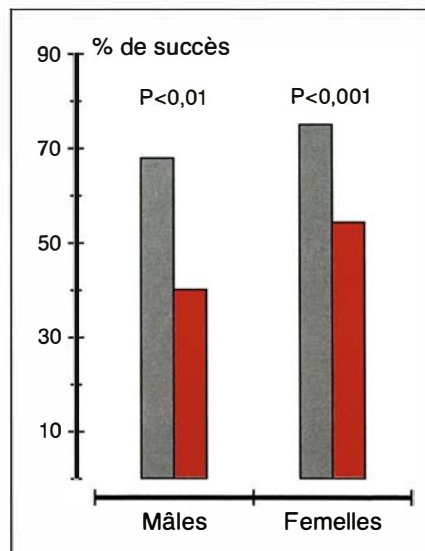
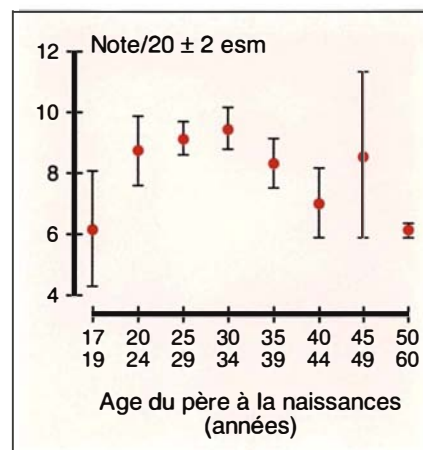


Figure 5. **Toxicité génétique du cyclophosphamide pour les spermatozoïdes.** Étude, chez le rat, d'une population adulte issue de mâles traités par le cyclophosphamide (10 mg/kg/j/15j) et croisés 60 jours après la fin du traitement. On constate dans cette population une chute importante du taux de succès au test d'apprentissage (réaction conditionnée d'évitement). Colonnes grises : témoins, colonnes roses : population traitée [27].

RÉFÉRENCES

29. Dulioust E, Radigue C, Velez de la Calle JF, Jegou B, Soufir JC, Auroux M. Traitement cytotatique chez le rat mâle : conséquences sur la descendance et effet protecteur d'un traitement hormonal préalable. *CR Acad Sci Paris Ser III* 1989 ; 309 : 137-42.
30. Bouquet M, Selva J, Auroux M. Cryopreservation of mouse oocytes : mutagenic effects in the embryo ? *Biol Reprod* 1993 ; 49 : 764-9.
31. Dulioust E, Toyama K, Busnel MC, Moutier R, Carlier M, Marchaland C, Ducot B, Roubertoux P, Auroux M. Long term effects of embryo freezing in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 589-93.
32. Daniell WE, Vaughan TL. Paternal employment in solvent related occupations and adverse pregnancy outcomes. *Br J Indust Med* 1988 ; 45 : 193-7.
33. Dalterio S, Dadr F, Bartke A, Mayfield D. Cannabinoids in male mice : effects on fertility and spermatogenesis. *Science* 1982 ; 216 : 315-6.
34. Abel EL. Paternal behavioral mutagenesis. *Neurol Toxicol* 1989 ; 10 : 335-46.
35. Gardner MJ, Snee PM, Hall AJ, Powell AC, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Br Med J* 1990 ; 300 : 423-9.
36. Nomura T. Parental exposure to X-rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature* 1982 ; 296 : 575-7.
37. Auroux M. Age du père et développement. In : Philippe HJ, ed. *Age et reproduction*. Journées parisiennes de gynécologie. Paris : Masson, 1994 : 39-48.
38. Auroux M. Decrease of learning capacity in offspring with increasing paternal age in the rat. *Teratology* 1983 ; 27 : 141-8.
39. Auroux M, Mayaux MJ, Guihard-Moscatto ML, Fromantin M, Barthe J, Schwartz D. Paternal age and mental functions of progeny in man. *Hum Reprod* 1989 ; 4 : 794-7.
40. Junien C, Henry I. Bras court du chromosome 11 : empreinte parentale différentielle, tumorigenèse et perte d'allèles. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 480-8.
41. Hass OA, Argyriou-Tyrita A, Lion T. Parental origin of chromosomes involved in the translocation t [9 ; 22]. *Nature* 1992 ; 359 : 414-6.
42. Hall JG. Genomic imprinting : review and relevance to human disease. *Am J Hum Genet* 1990 ; 46 : 857-73.

Figure 6. **Age paternel et qualité de la progéniture chez l'homme. Étude faite en 1985 à Nancy sur plus de 1700 sujets. L'âge du père à la naissance influe sur la probabilité de réussite de jeunes hommes de dix-huit ans à des tests psychométriques. Cette probabilité semble maximum lorsque l'âge du père avoisine la trentaine. L'âge de la mère est maintenu constant [39].**



Génétique et environnement

Ce qui vient d'être dit suggère que certains facteurs peuvent entraîner des altérations de l'information génétique transportée par le spermatozoïde. Il pourrait s'agir de mutations au sens habituel du terme. Mais on sait aussi que des perturbations très subtiles de l'empreinte parentale caractérisant la gamétogenèse peuvent être impliquées dans la genèse d'anomalies graves : c'est le cas des tumeurs héréditaires et en particulier de la tumeur de Wilms (néphroblastome) [40], ainsi que de la translocation réciproque t [9, 22] accompagnant la leucémie myéloïde chronique [41]. Des troubles de la croissance et du comportement ont, par ailleurs, été obtenus chez des souris présentant certaines disomies uniparentales expérimentales [42]. Les cibles génétiques possibles sont donc nombreuses et la spermatogenèse, qui est le siège d'une intense multiplication cellulaire, est sans doute plus fragile qu'on ne l'a pensé : les très nombreux syndromes autosomiques dominants liés à l'âge paternel [37] tendent à le démontrer. Dans cette perspective, l'influence générale de l'environnement doit être explorée. Quant à l'environnement médical du spermatozoïde constitué, en particulier, par les traitements antimitotiques et les techniques inhérentes aux procréations médicalement assistées, il reste, par des études expérimentales et des enquêtes menées à très long terme chez

les enfants concernés, à faire la preuve de son innocuité.

Conclusion

Ces quelques exemples montrent que certains facteurs, naturels ou artificiels et appartenant à l'environnement, peuvent altérer la spermatogenèse humaine. Les études expérimentales confirment la réalité d'une telle nocivité.

La première conséquence de cette altération est une chute de la fertilité. On peut ainsi définir des populations à risques. De ce point de vue, et compte tenu de l'évolution de la spermatogenèse avec l'âge, le dépistage de l'hypofertilité aurait avantage, tant du point de vue de l'individu que de celui de l'économie de la santé, à être effectué avant 30 ans. Lorsque les couples sont stables, il pourrait être systématiquement recommandé avant les interruptions volontaires de grossesse et le début d'une contraception féminine. La seconde conséquence correspond, au-delà de l'hypofertilité, au retentissement possible de ces différents facteurs sur le développement d'un éventuel conceptus. Cet aspect des choses, qui pourrait constituer un problème de santé publique, nécessite sans doute d'être considéré plus attentivement ■

TIRÉS À PART

M. Auroux.

Summary

Environment, spermatozoon and progeny

Over the last fifty years, the risk factors for infertility have increased substantially, particularly those due to the environment. Spermatogenesis and spermatozoa can be affected by physical (ionizing radiations, microwaves, heat, cryopreservation) or chemical agents (cancer chemotherapy, tranquilizers, pesticides, industrial solvents, some heavy metals, alcohol, cannabis, etc.). Some natural factors, as stress or paternal age, also seem to affect spermatogenesis and, particularly, the age can be combined with the previous ones. On the whole, these factors are able to decrease male fertility through some changes affecting sperm concentration, motility or morphology and so

it is possible to describe populations subject to such a risk. Moreover, these spermatogenetic changes can lead to abnormalities in the progeny. For instance, some antimetabolic drugs such as cyclophosphamide, when administered to the male rat, can induce malformations or functional anomalies such as behavioral abnormalities in its offspring. In the same way, industrial solvents lead to a decrease in birth weight and the cannabis leads to an increase of the ante or post-natal death. Moreover, the change of the paternal spermatogenesis caused by cannabis can be found again in the male progeny. The problem is similar with lead, benzodiazepines and alcohol. Concerning the

physical factors, some authors have shown that the children born from fathers exposed to radiations presented an increase of the probability of leukemia. In animal, post-implantation losses are more frequent when the father is irradiated or subjected to heat before mating. Finally, the paternal ageing is responsible for new dominant autosomic mutations. Moreover, in animal and man, paternal ageing and, in man, very young age, also seem responsible for a gradual lowering in the level of progeny cognitive functions. On the whole, these data should lead to a preventive attitude which would be more effective before about thirty years of age than after this period.