

Quel est l'impact des radiations ionisantes sur la fertilité masculine ?

Oriana CARCY

Etudiante en Doctorat d'Université – 3^{ème} année
Directrice de thèse : Pr. Florence BRUGNON (PU-PH)
Co-Encadrante : Dr. Hanae PONS (MCU-PH)

Service AMP-CECOS – CHU Clermont-Ferrand
IMoST UMR1240 INSERM/Université Clermont Auvergne, Task group Fertilité et Cancer

Fertilité masculine et cancer : Cas du carcinome thyroïdien

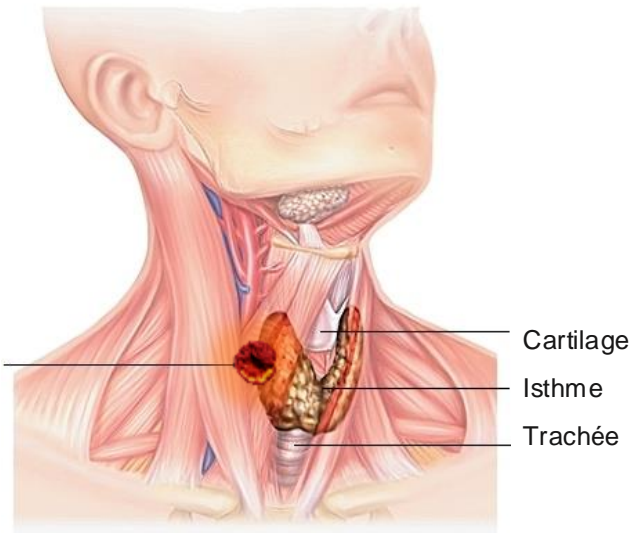
CARCINOME THYROÏDIEN

Parmi les cancers les plus fréquents chez l'homme en âge de procréer

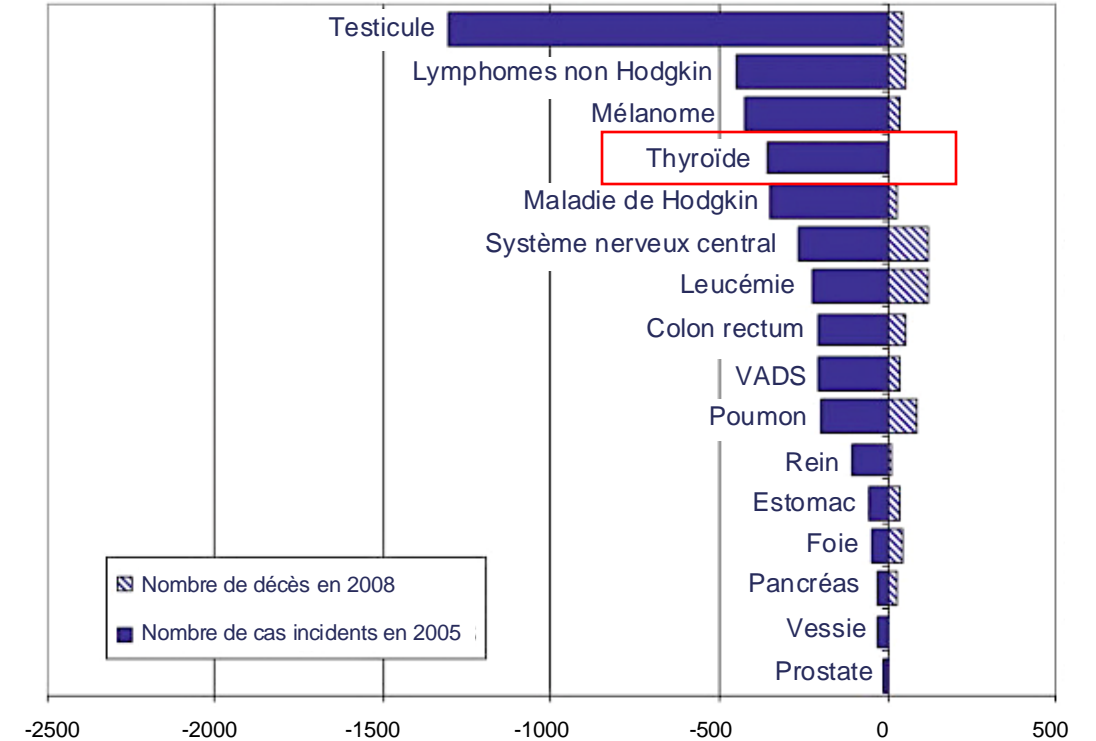
Incidence : x4 entre 1980 et 2005

Survie à 10 ans : 93%

Carcinome Thyroïdien



Incidence en 2005 et mortalité en 2008 par cancer
Hommes de 15 à 39 ans



Base de données de l'INCa, Les cancers en France, édition 2015

Modifié de : Les cancers avant 40 ans en France, Fayard et al., 2011

1

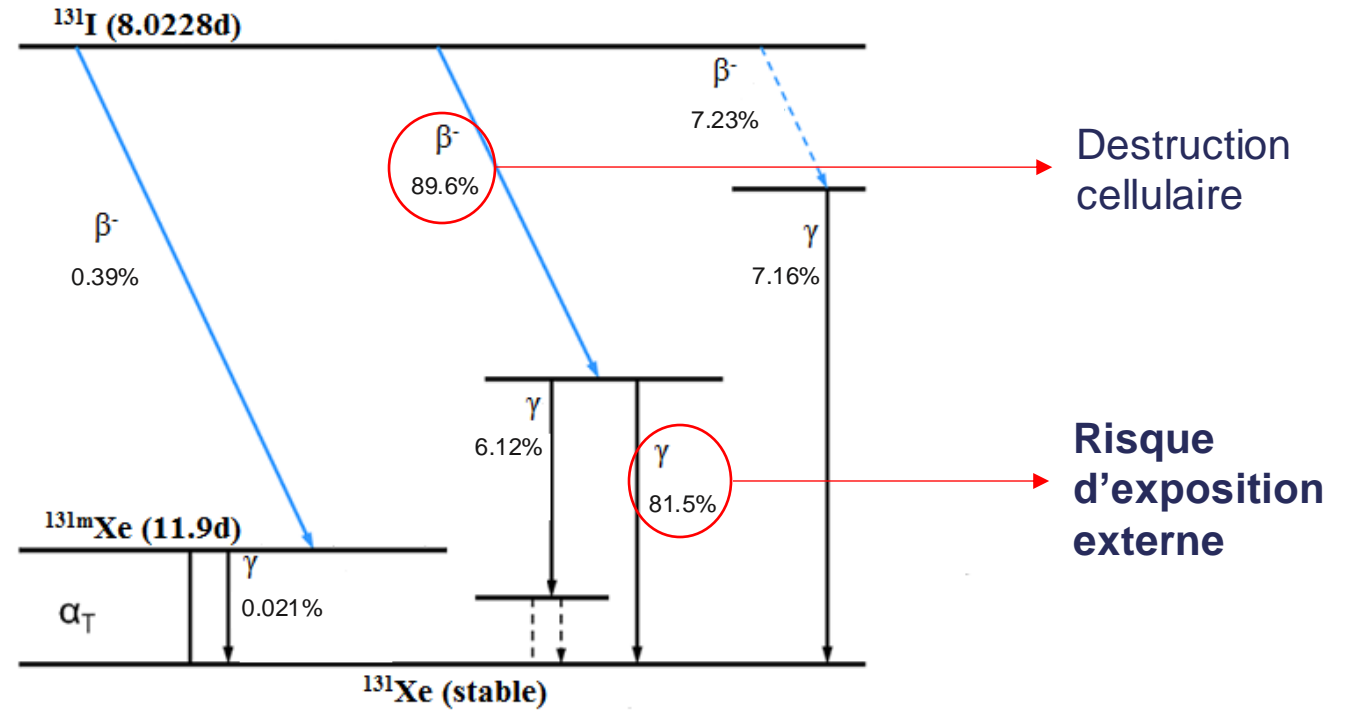
Fertilité masculine et cancer : Cas de l'Irathérapie

Prise en charge du carcinome thyroïdien :

- 1 - Chirurgie de la thyroïde +/- ganglions du cou
- 2 - + TSH puis **Irathérapie à l'iode 131**
- 3 - Surveillance et traitement hormonal



Gélule d'iode radioactif



Modifié de Al-jubeh *et al.*, 2016

2

Fertilité masculine et cancer : Cas de l'Irathérapie

Prise en charge du carcinome thyroïdien :

- 1 - Chirurgie de la thyroïde +/- ganglions du cou
- 2 - + TSH puis **Irathérapie à l'iode 131**
- 3 - Surveillance et traitement hormonal



Gélule d'iode radioactif

Dose absorbée aux testicules après ingestion

d'**1 gélule d'iode 131** à 3,7GBq = $0,037 \times 3700 \approx$ **140 mGy**

Fixation thyroïdienne bloquée (fixation : 0 %)

Organe	DOSE ABSORBEE PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Paroi vésicale	0,61	0,75	1,1	1,8	3,4
Reins	0,065	0,080	0,12	0,17	0,31
Utérus	0,054	0,067	0,11	0,17	0,30
Paroi du côlon inf.	0,043	0,052	0,082	0,13	0,23
Ovaires	0,042	0,054	0,084	0,13	0,24
Intestin grêle	0,038	0,047	0,075	0,12	0,22
Surrénales	0,037	0,042	0,067	0,11	0,20
Paroi du côlon sup.	0,037	0,045	0,070	0,12	0,21
Testicules	0,037	0,045	0,075	0,12	0,23

Base de données publique des médicaments, iodure (I131) de sodium, édition 2001

3

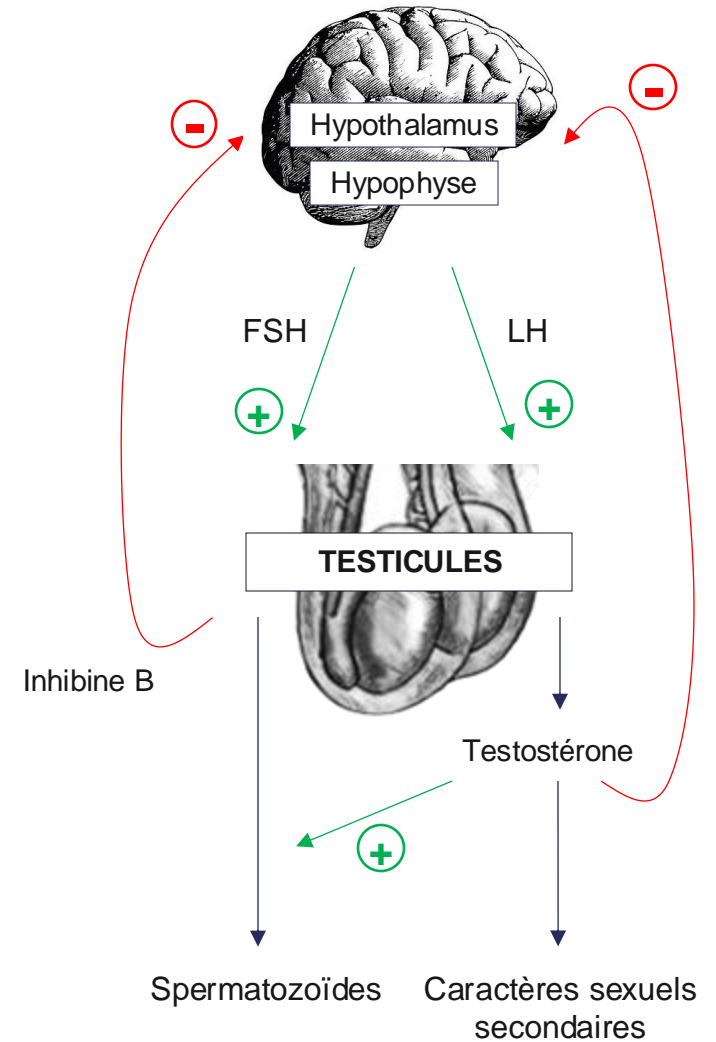
Bibliographie récente – Hommes atteints de Carcinome Thyroïdien

Référence	n	Age des patients	Temps d'étude post-cure	Dose absorbée par le testicule après irathérapie
Soltani <i>et al.</i> , 2023	18	20 à 45 ans	0 à 12 mois	Unique : 40,7 mGy Multiple : ≥ 203,5 mGy
Nies <i>et al.</i> , 2021	51	26 à 39 ans au diagnostic	3 à 9,5 ans	Unique : 140 mGy Multiple : ≥ 410,7 mGy
Bourcigaux <i>et al.</i> , 2018	24	18 à 55 ans	0 à 13 mois	Unique : 140 mGy
Esquerré-Lamare <i>et al.</i> , 2015	1	32 ans	3 à 57 mois	Multiple : 2x 203,5 mGy
Canale <i>et al.</i> , 2015	20	19 à 39 ans	0 à 12 mois	Unique : 40,7 mGy Multiple : ≥ 177,6 mGy
Garsi <i>et al.</i> , 2009	63	Moyenne de 33,2 ans au diagnostic	< ou > 1 an	Unique : ≤ 140 mGy Multiple : > 140 mGy
Rosario <i>et al.</i> , 2006	52	25 à 72 ans	0 à 18 mois	Unique : ≥ 140 mGy Multiple : ≥ 481 mGy

Bibliographie récente – Hommes atteints de Carcinome Thyroïdien

Référence	n	Age des patients	Temps d'étude post-cure	Dose absorbée par le testicule après irathérapie	Taux plasmatiques FSH/LH
Soltani <i>et al.</i> , 2023	18	20 à 45 ans	0 à 12 mois	Unique : 40,7 mGy Multiple : ≥ 203,5 mGy	↗
Nies <i>et al.</i> , 2021	51	26 à 39 ans au diagnostic	3 à 9,5 ans	Unique : 140 mGy Multiple : ≥ 410,7 mGy	=
Bourcigaux <i>et al.</i> , 2018	24	18 à 55 ans	0 à 13 mois	Unique : 140 mGy	↗
Esquerré-Lamare <i>et al.</i> , 2015	1	32 ans	3 à 57 mois	Multiple : 2x 203,5 mGy	-
Canale <i>et al.</i> , 2015	20	19 à 39 ans	0 à 12 mois	Unique : 40,7 mGy Multiple : ≥ 177,6 mGy	↗
Garsi <i>et al.</i> , 2009	63	Moyenne de 33,2 ans au diagnostic	< ou > 1 an	Unique : ≤ 140 mGy Multiple : > 140 mGy	-
Rosario <i>et al.</i> , 2006	52	25 à 72 ans	0 à 18 mois	Unique : ≥ 140 mGy Multiple : ≥ 481 mGy	↗

Altération de la **régulation hormonale de la spermatogenèse** dès 140 mGy

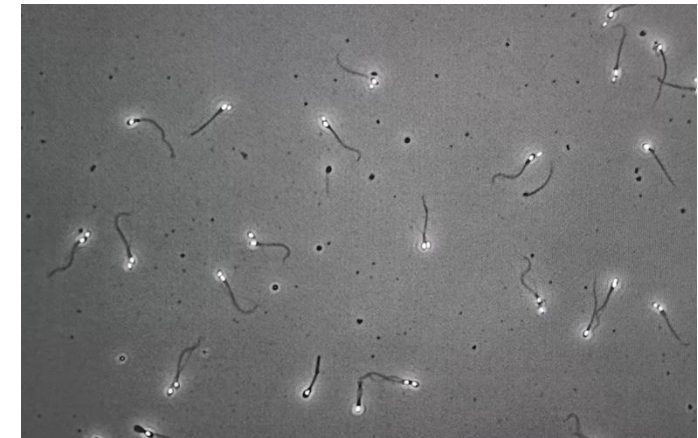


Bibliographie récente – Hommes atteints de Carcinome Thyroïdien

Référence	n	Age des patients	Temps d'étude post-cure	Dose absorbée par le testicule après irathérapie	Taux plasmatiques FSH/LH	Paramètres spermatiques
Soltani <i>et al.</i> , 2023	18	20 à 45 ans	0 à 12 mois	Unique : 40,7 mGy Multiple : ≥ 203,5 mGy	↗	↘
Nies <i>et al.</i> , 2021	51	26 à 39 ans au diagnostic	3 à 9,5 ans	Unique : 140 mGy Multiple : ≥ 410,7 mGy	=	=
Bourcigaux <i>et al.</i> , 2018	24	18 à 55 ans	0 à 13 mois	Unique : 140 mGy	↗	↘
Esquerré-Lamare <i>et al.</i> , 2015	1	32 ans	3 à 57 mois	Multiple : 2x 203,5 mGy	-	↘
Canale <i>et al.</i> , 2015	20	19 à 39 ans	0 à 12 mois	Unique : 40,7 mGy Multiple : ≥ 177,6 mGy	↗	↘
Garsi <i>et al.</i> , 2009	63	Moyenne de 33,2 ans au diagnostic	< ou > 1 an	Unique : ≤ 140 mGy Multiple : > 140 mGy	-	-
Rosario <i>et al.</i> , 2006	52	25 à 72 ans	0 à 18 mois	Unique : ≥ 140 mGy Multiple : ≥ 481 mGy	↗	↘

Spermogramme - Spermocytogramme

Normes OMS 2021



Diminution de la **concentration** et de la **mobilité des spermatozoïdes**, ainsi que du **pourcentage de formes typiques** dès 140 mGy

Bibliographie récente – Hommes atteints de Carcinome Thyroïdien

Référence	n	Age des patients	Temps d'étude post-cure	Dose absorbée par le testicule après irathérapie	Résultats		
					Taux plasmatiques FSH/LH	Paramètres spermatiques	Taux de naissances vivantes
Soltani <i>et al.</i> , 2023	18	20 à 45 ans	0 à 12 mois	Unique : 40,7 mGy Multiple : ≥ 203,5 mGy	↗	↘	-
Nies <i>et al.</i> , 2021	51	26 à 39 ans au diagnostic	3 à 9,5 ans	Unique : 140 mGy Multiple : ≥ 410,7 mGy	=	=	=
Bourcigaux <i>et al.</i> , 2018	24	18 à 55 ans	0 à 13 mois	Unique : 140 mGy	↗	↘	-
Esquerré-Lamare <i>et al.</i> , 2015	1	32 ans	3 à 57 mois	Multiple : 2x 203,5 mGy	-	↘	-
Canale <i>et al.</i> , 2015	20	19 à 39 ans	0 à 12 mois	Unique : 40,7 mGy Multiple : ≥ 177,6 mGy	↗	↘	-
Garsi <i>et al.</i> , 2009	63	Moyenne de 33,2 ans au diagnostic	< ou > 1 an	Unique : ≤ 140 mGy Multiple : > 140 mGy	-	-	=
Rosario <i>et al.</i> , 2006	52	25 à 72 ans	0 à 18 mois	Unique : ≥ 140 mGy Multiple : ≥ 481 mGy	↗	↘	-

Pas de différence sur le taux de naissances vivantes, ni sur le **taux de malformations congénitales** par rapport à une population contrôle

Préservation de la fertilité dans le cadre de l'irathérapie



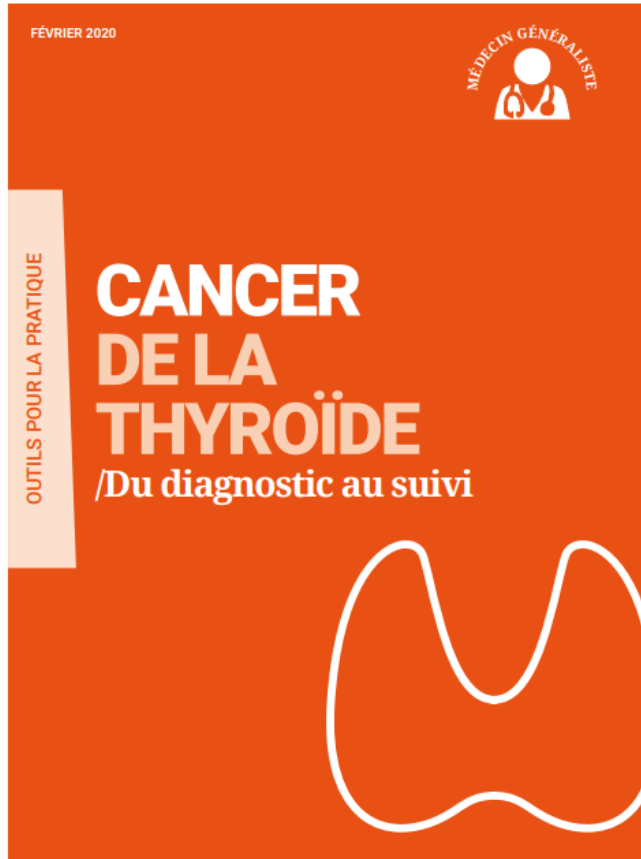
»»» **Impact dès 1 dose d'irathérapie** sur le spermogramme et les paramètres hormonaux

=> Effets patient-dépendants

Loi Bioéthique N°2021-1017 du 2 aout 2021

« toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité (...) peut bénéficier du recueil et de la conservation (...) en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité »

Préservation de la fertilité dans le cadre de l'Irathérapie



Recommandations INCa 2020 : Groupement d'intérêt public de coordination des actions de lutte contre le cancer

■ **Risque de fausse couche**

- Une contraception efficace sera mise en place et maintenue chez l'homme et la femme jusqu'à 12 mois après traitement à l'iode 131 d'un cancer thyroïdien

■ **Risque d'hypospermie et d'azoospermie** (anomalies le plus souvent transitoires et rares pour des activités < 14 Gbq)

- Possibilité de cryopréservation de sperme pour les sujets jeunes présentant un cancer thyroïdien à haut risque de persistance et justifiant des administrations itératives d'iode 131

= 4 cures d'Irathérapie

Recommandation 21 (R21):

Pour les sujets jeunes présentant une maladie à haut risque de persistance et justifiant des administrations itératives d'iode 131, on recommande de proposer une cryopréservation de sperme. Recommandation faible, niveau de preuve faible.

Zerdoud *et al.*, 2017 : Recommandations 2017 des Sociétés françaises de médecine nucléaire

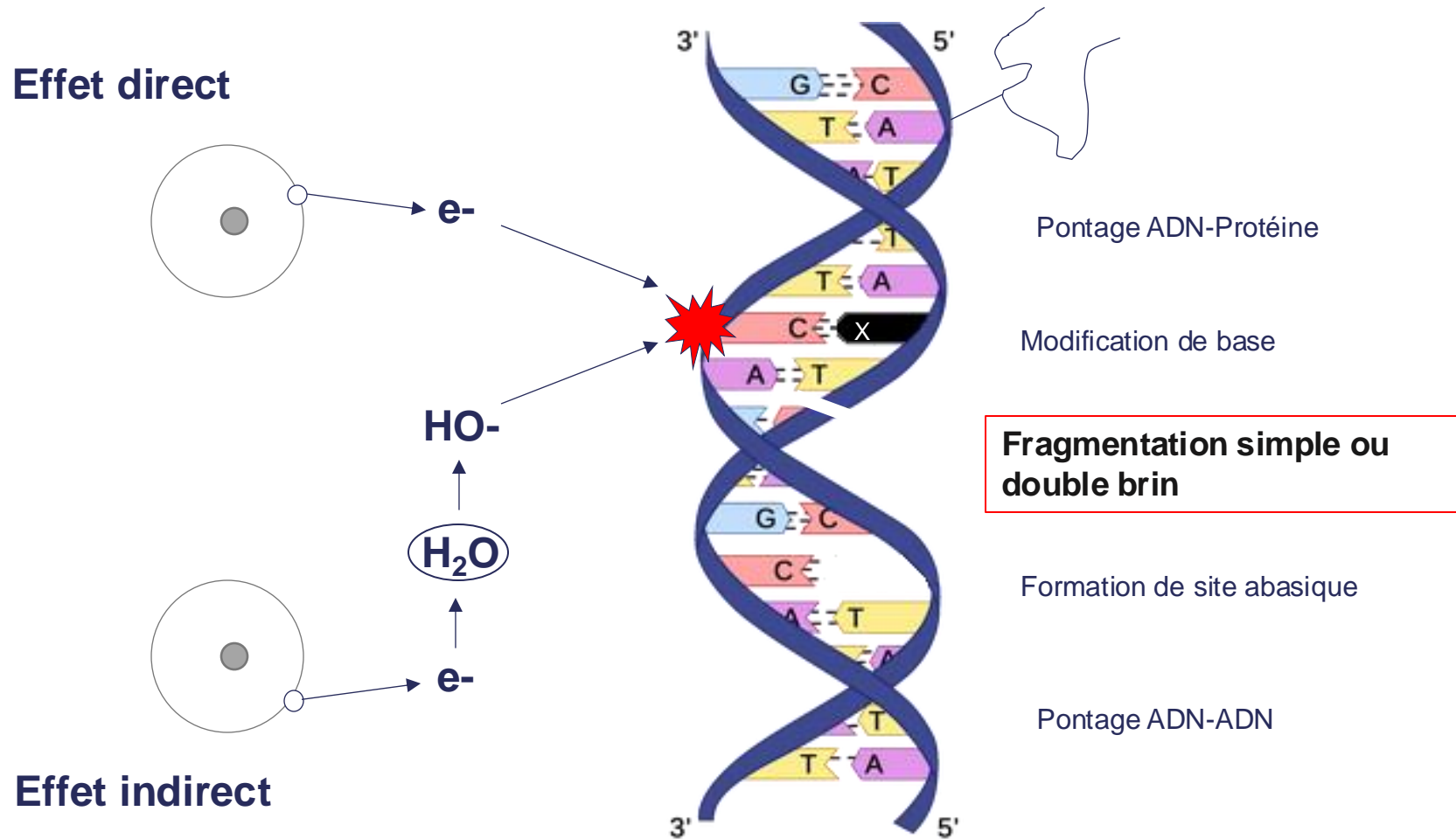
■ **RECOMMANDATION 90**

Men receiving cumulative RAI activities ≥ 400 mCi should be counseled on potential risks of infertility.

(Weak recommendation, Low-quality evidence)

Haugen *et al.*, 2015 : American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

Impact des rayonnements ionisants sur l'ADN des cellules somatiques



Bibliographie récente – Hommes atteints de Carcinome Thyroïdien

»»» Impact sur le noyau peu abordé

Référence	n	Age des patients	Temps d'étude post-cure	Dose absorbée par le testicule après irathérapie	Résultats				
					Taux plasmatiques FSH/LH	Paramètres spermatiques	Taux de naissances vivantes	Fragmentation de l'ADN	Aneuploïdie
Nies <i>et al.</i> , 2021	51	26 à 39 ans au diagnostic	3 à 9,5 ans	Unique : 140 mGy Multiple : ≥ 410,7 mGy	=	=	=	-	-
Bourcigaux <i>et al.</i> , 2018	24	18 à 55 ans	0 à 13 mois	Unique : 140 mGy	↗	↘	-	=	↗
Esquerré-Lamare <i>et al.</i> , 2015	1	32 ans	3 à 57 mois	Multiple : 2x 203,5 mGy	-	↘	-	↗	-
Garsi <i>et al.</i> , 2009	63	Moyenne de 33,2 ans au diagnostic	< ou > 1 an	Unique : ≤ 140 mGy Multiple : > 140 mGy	-	-	=	-	-

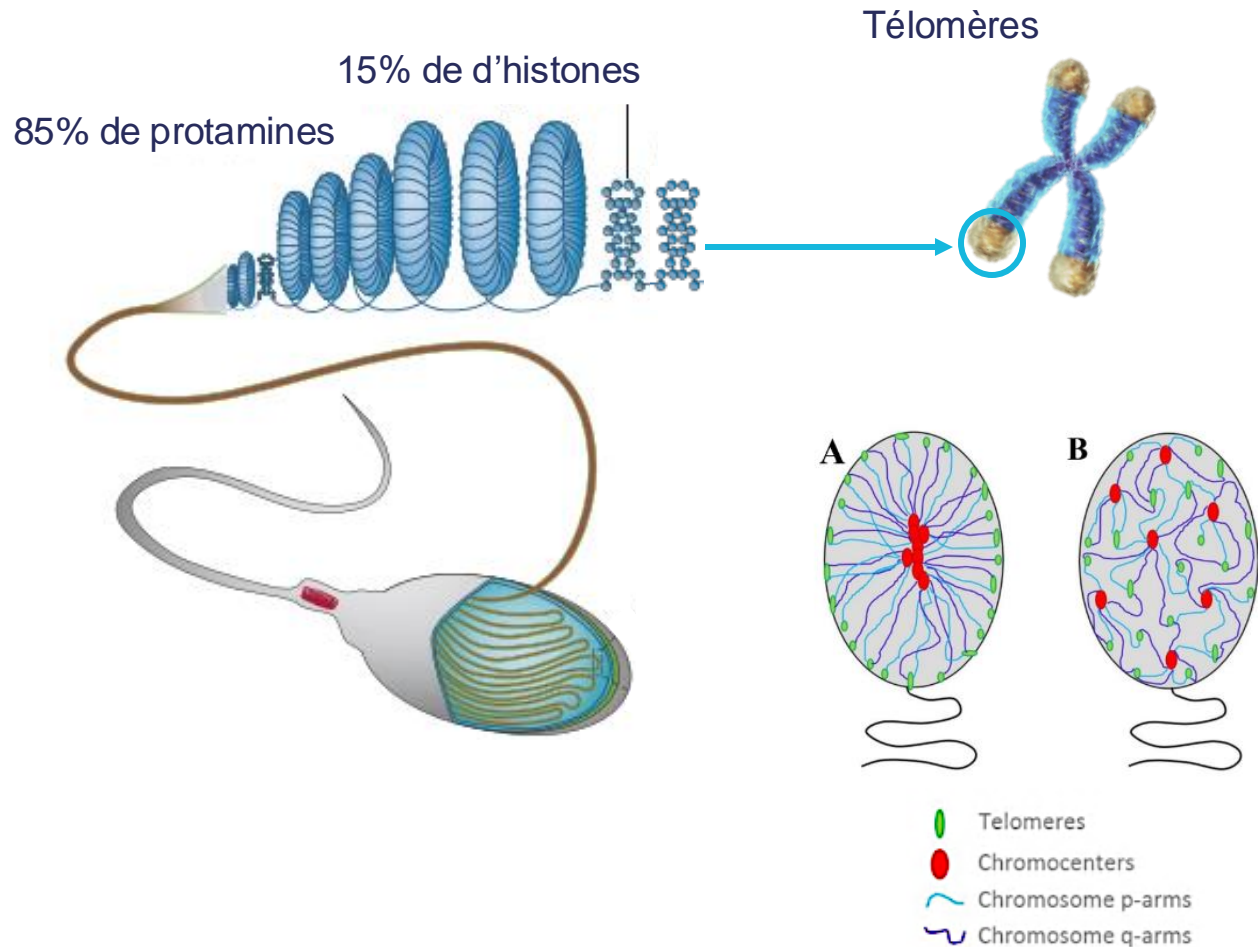
Augmentation de l'incidence de l'**aneuploïdie**

Augmentation de la **fragmentation** de l'ADN ?

=> Echecs de fécondation, défauts de développement de l'embryon, fausses couches à répétition, et malformations congénitales

Agarwal *et al.*, 2022, Moskovtsev *et al.*, 2009; Lewis *et al.*, 2013

Structure nucléaire du spermatozoïde



- Décondensation et désorganisation de la chromatine
- Raccourcissement des télomères

=> Infertilité

=> Santé de la descendance

Carrell and Hammoud, 2010, Turner *et al.*, 2021

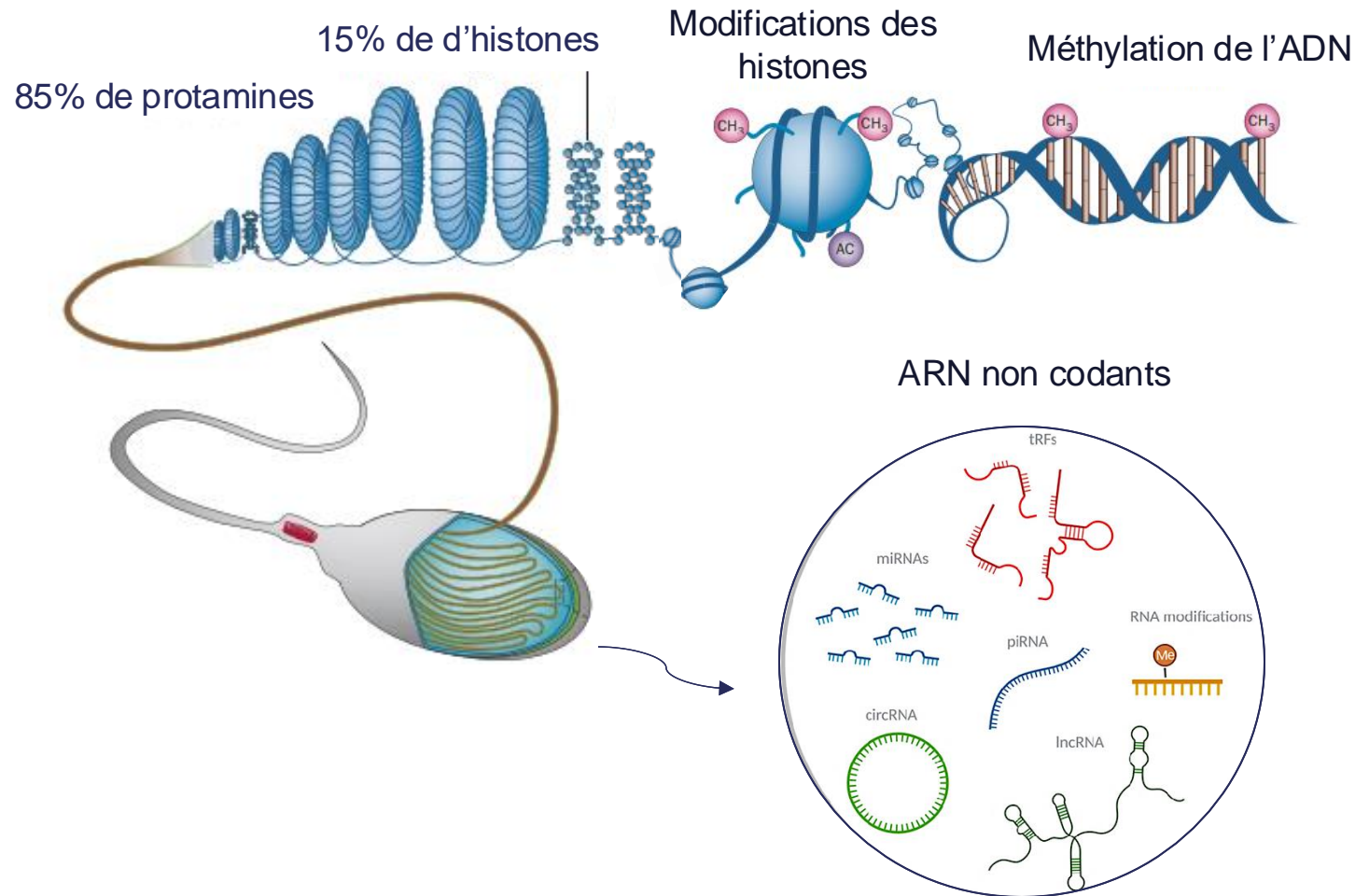
Rossiello *et al.*, 2022

Modifié de Schagdarsurenjin *et al.*, 2012

Iannou and Tempest 2019

9

Mécanismes épigénétiques du noyau spermatique



- Modifications de l'expression des gènes

=> Infertilité

=> Santé de la descendance

Hosseini *et al.*, 2024, Lismer and Kimmins 2023

Modifié de Schagdarsurenin *et al.*, 2012

Kretschmer et Gapp 2022

10

IRAFERT : Impact des RAYonnements ionisants sur la FERTilité masculine

Objectif

Evaluer *in vitro* l'impact d'une cure d'irathérapie (140mGy) sur l'intégrité nucléaire des spermatozoïdes humains

Impact de l'irradiation à 140mGy sur un modèle *in vitro*

Consentement  Germ&theque

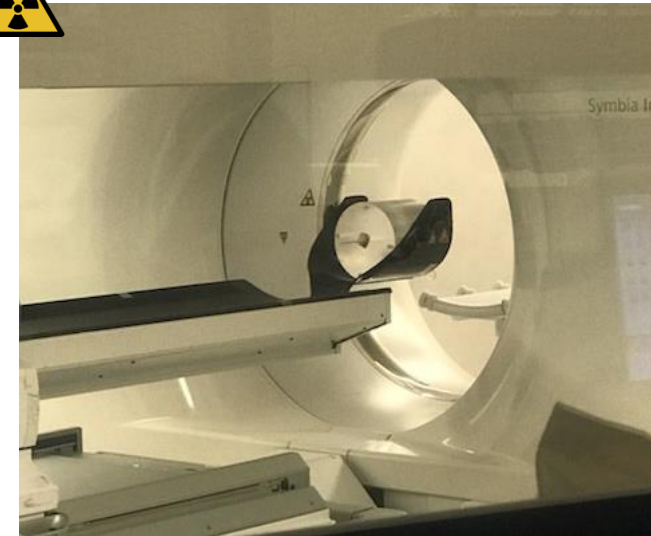
Paramètres biocliniques	Population totale n=73	Spermes normaux OMS 2021 n=42	Spermes altérés OMS 2021 n=31
Age (années)	36,5 ± 5,8 n=73	37,3 ± 6,0 n=42	35,4 ± 5,5 n=31
IMC (kg/m ²)	26,8 ± 4,4 n=54	26,7 ± 4,2 n=31	27,0 ± 4,8 n=23
Tabac (%)	29,8 n=67	17,5 n=40	50,0 *** n=26
Normozoospermie (%)	57,5 n=73		

Impact de l'irradiation à 140mGy sur un modèle *in vitro*

Recueil de l'éjaculat d'hommes pris en charge en AMP et spermologie (<45 ans)
n=73

Contrôle
Non irradié

1 irathérapie
140 mGy



Impact de l'irradiation à 140mGy sur un modèle *in vitro*

Recueil de l'éjaculat d'hommes pris en charge en AMP et spermologie (<45 ans)
n=73

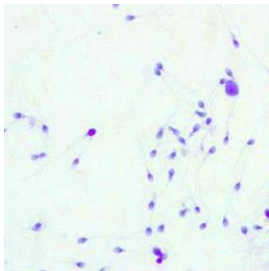
Contrôle
Non irradié

1 irathérapie
140 mGy

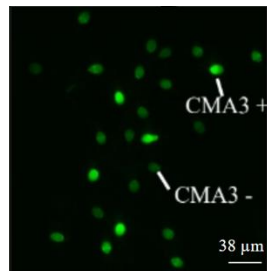
Paramètres spermatisques et nucléaires

n=73

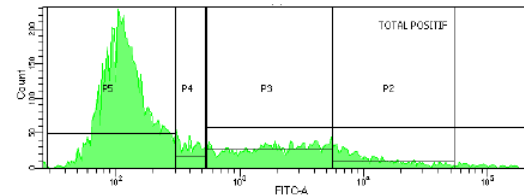
Vitalité et mobilité



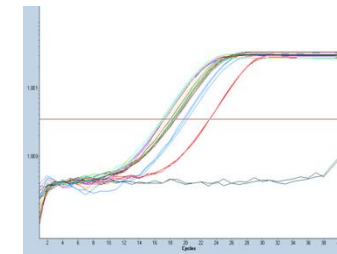
Condensation
chromatine



Fragmentation de
l'ADN

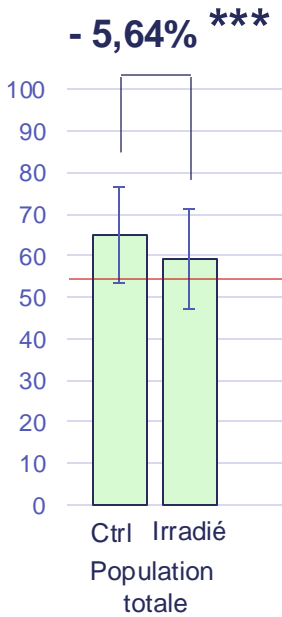


Longueur des
télomères

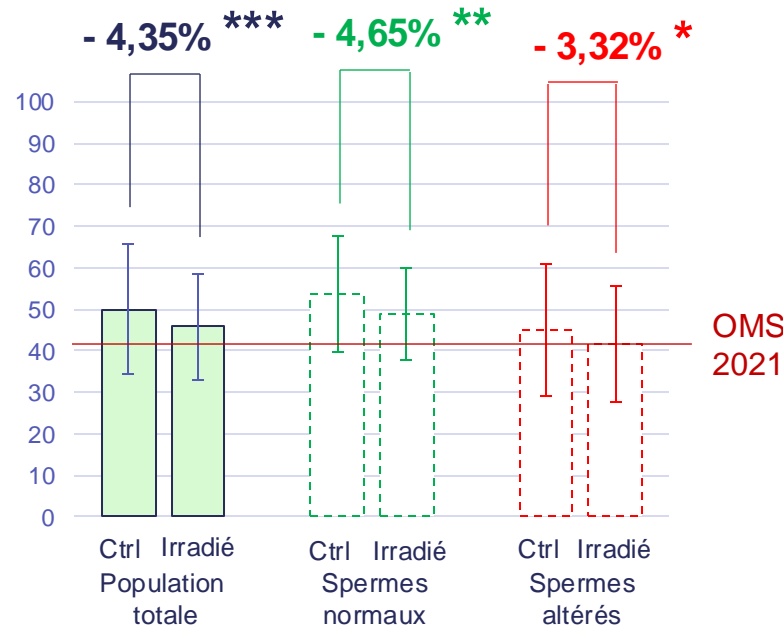


Impact de l'irradiation à 140mGy sur un modèle *in vitro*

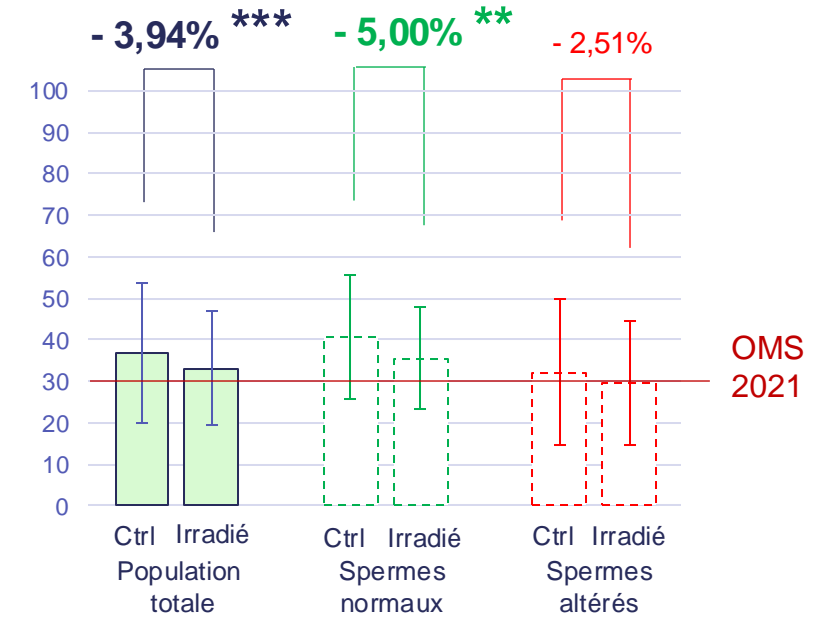
Vitalité (%)



Mobilité totale (%)



Mobilité Progressive (%)

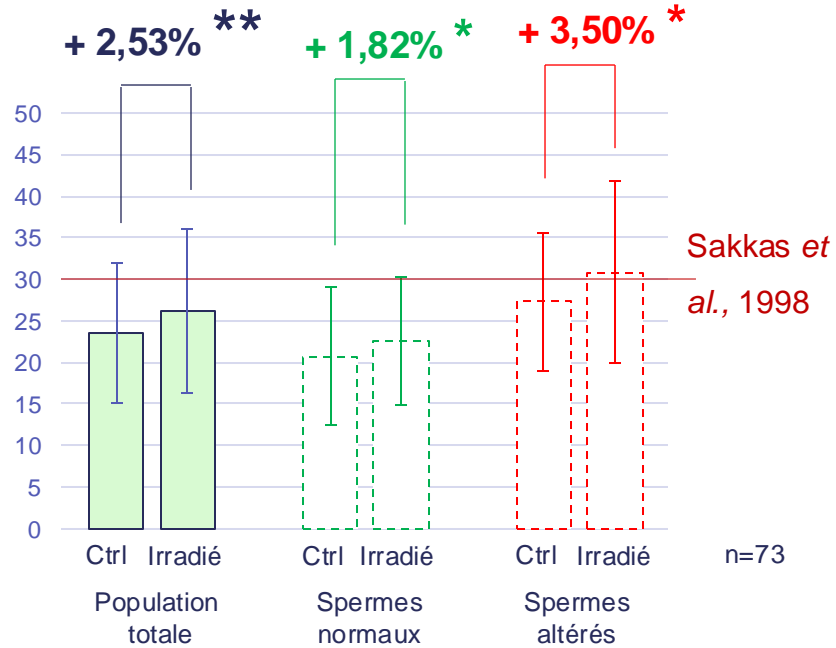


Diminution de la vitalité, la mobilité totale et progressive
Sans impact clinique

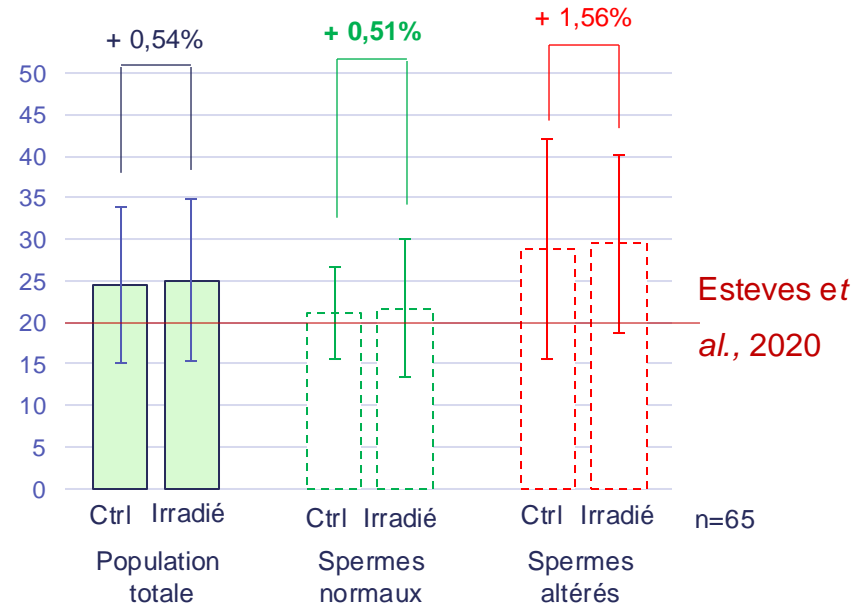
Ctrl = Contrôle ; *, ** et *** signifient respectivement $p < 0,05$, $< 0,01$ et $< 0,001$

Impact de l'irradiation à 140mGy sur un modèle *in vitro*

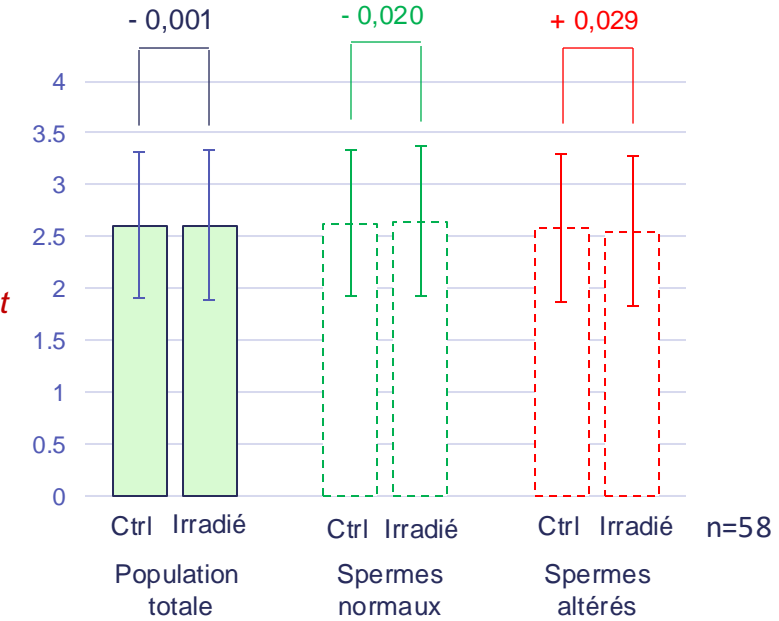
Décondensation chromatinique (%)



Fragmentation ADN (%)



Longueur des télomères (u.a.)



**Augmentation du nombre de spermatozoïdes à la chromatine décondensée
Sans impact clinique**

Ctrl = Contrôle ; *, ** et *** signifient respectivement $p < 0,05$, $< 0,01$ et $< 0,001$

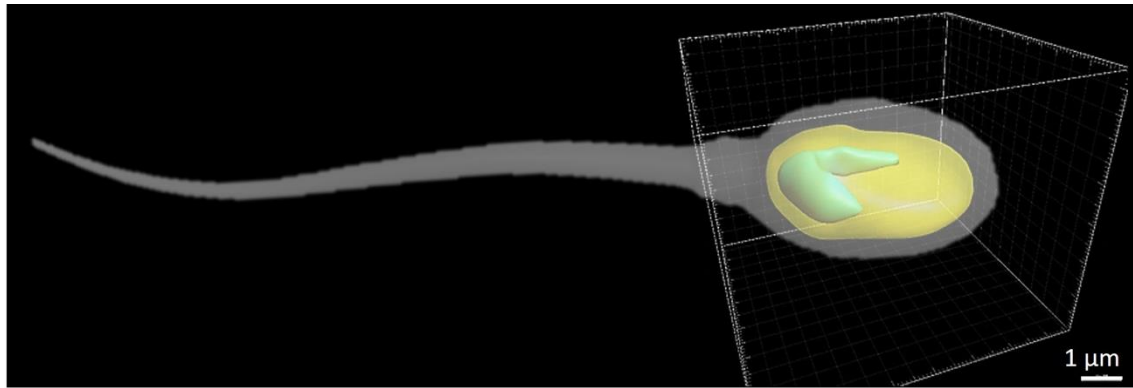
16

Perspectives à court terme

Morphométrie 3D du noyau spermatique

n=15

Morphologie de la chromatine spermatique et de sa zone hypercondensée en 3D



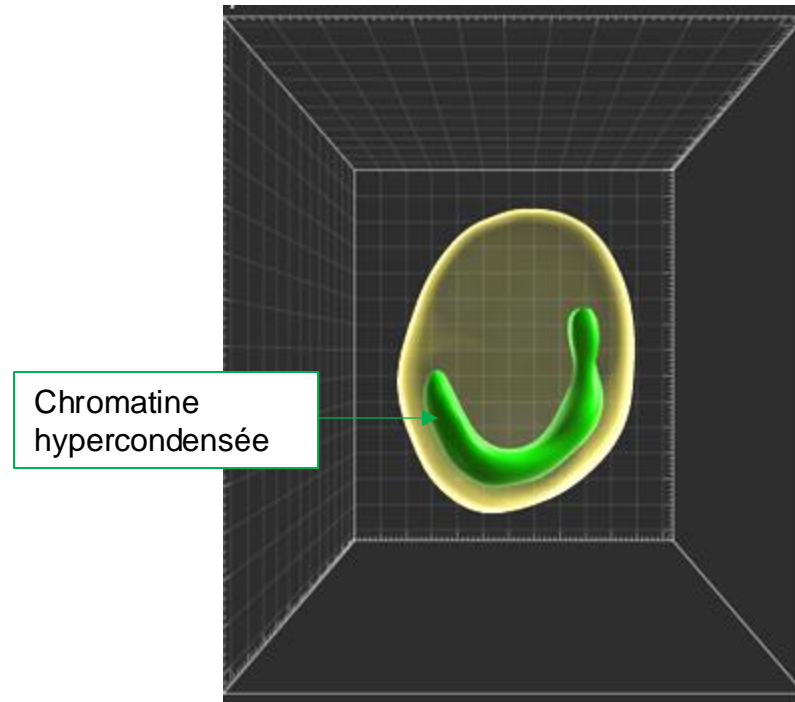
CLIC

Clermont-Ferrand Imagerie Confocale

Microscopie – Imagerie

Profils épigénétiques : ARN non codants

n=20

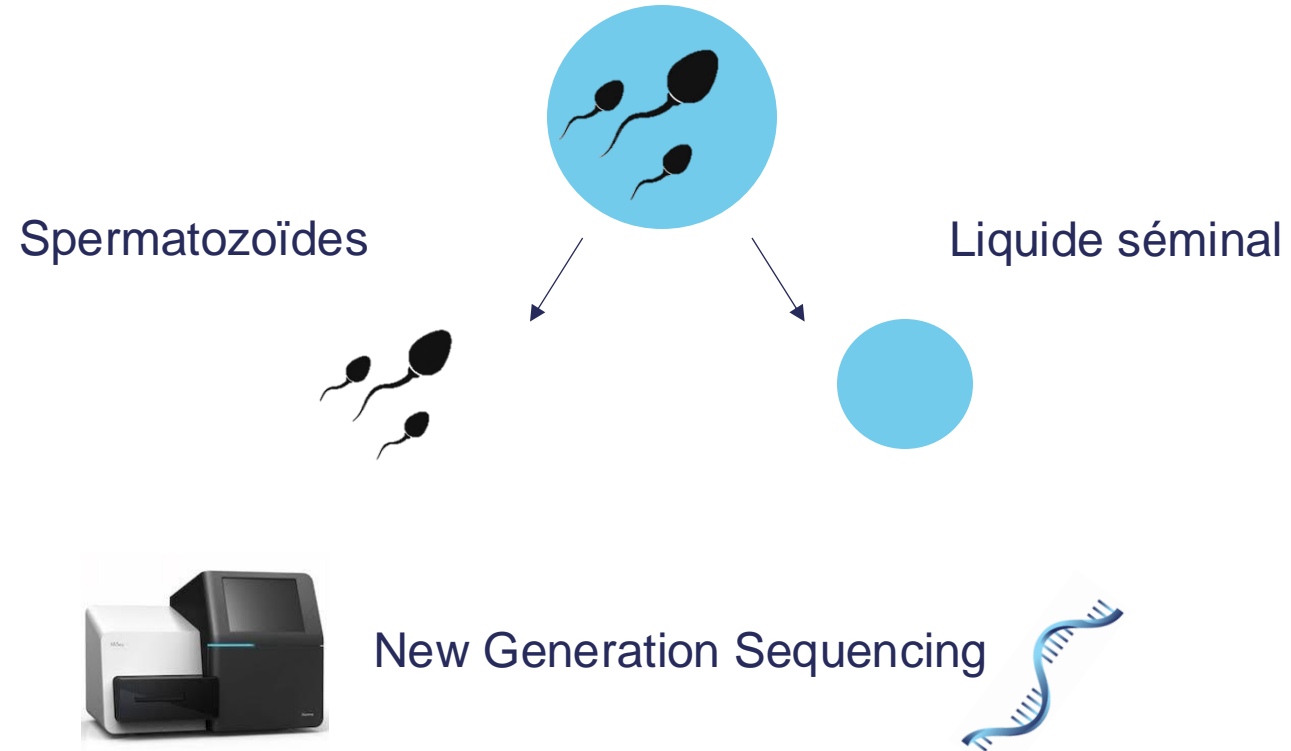


17

Perspectives à court terme

Morphométrie 3D du noyau spermatique
n=15

Profils épigénétiques : ARN non codants
n=20



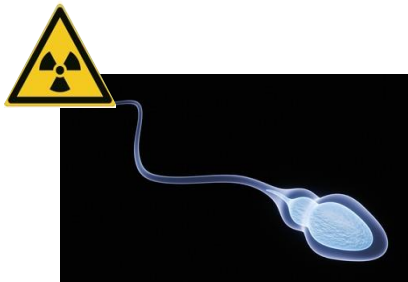
HELIXIO



Conclusion - Discussion

IRAFERT : Impact des RAYonnements ionisants sur la FERTilité masculine

- Vitalité et mobilité
 - Décondensation de la chromatine
 - Fragmentation de l'ADN
 - Longueur des télomères
 - Organisation 3D du noyau
- ARN non codants
-
 - Autres doses d'irradiations
 - Oxydation
 - Méthylation de l'ADN



Améliorer la prise en charge en préservation de la fertilité



Fertilité du patient?

Pathologies transmissibles à la descendance ?

Conclusion - Discussion

IRAFERT : Impact des RAYonnements ionisants sur la FERTilité masculine

Résultats rassurants pour la fertilité à 140 mGy

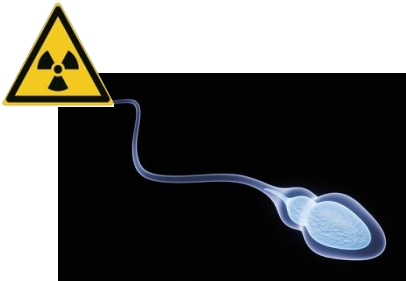
- Altérations du spermogramme de faible amplitude

Soltani *et al.*, 2023, Bourcigaux *et al.*, 2018, Esquerré-Lamare *et al.*, 2015, Canale *et al.*, 2015

- Pas de fragmentation de l'ADN
- Augmentation de la décondensation de la chromatine de faible amplitude

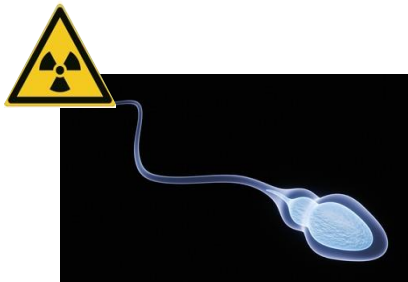
Bourcigaux *et al.*, 2018, Esquerré-Lamare *et al.*, 2015

=> En attente des résultats de Morphométrie et Epigénétique pour mieux caractériser les effets sur la descendance



Conclusion - Discussion

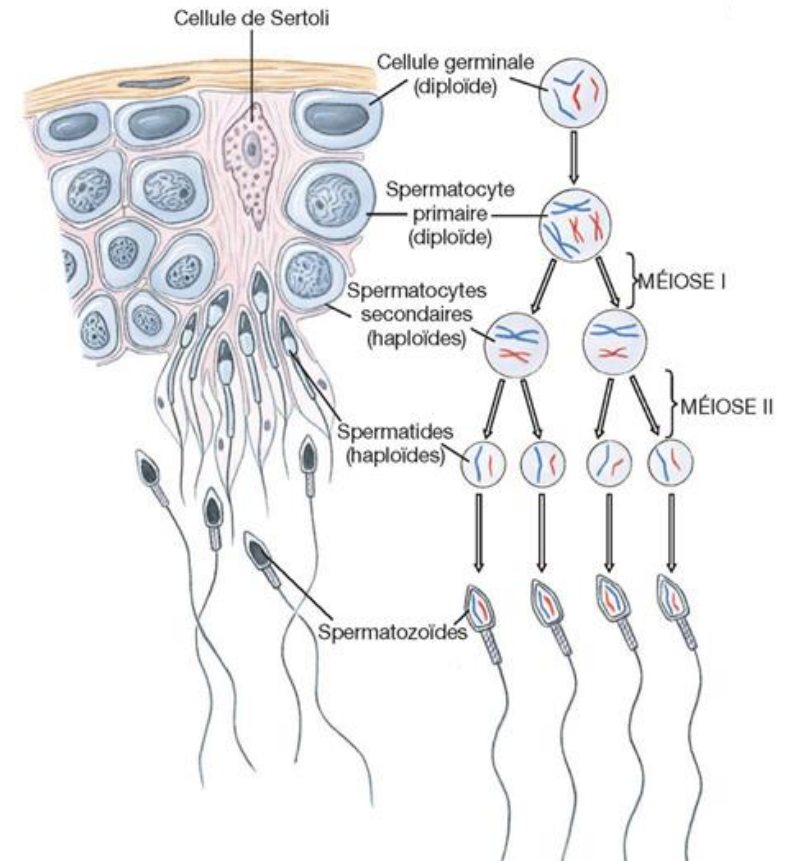
IRAFERT : Impact des RAYonnements ionisants sur la FERTilité masculine



Limites du modèle :

- Modèle sur spermatozoïde éjaculé
- Haut débit de dose

=> Déterminer les marqueurs les plus pertinents à mettre en œuvre chez le patient exposé aux rayonnements ionisants



Modifié de De Boeck Université, 2007

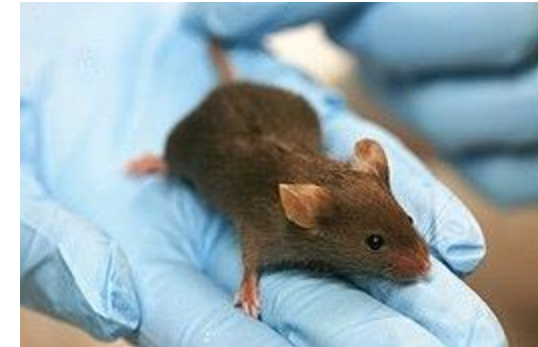
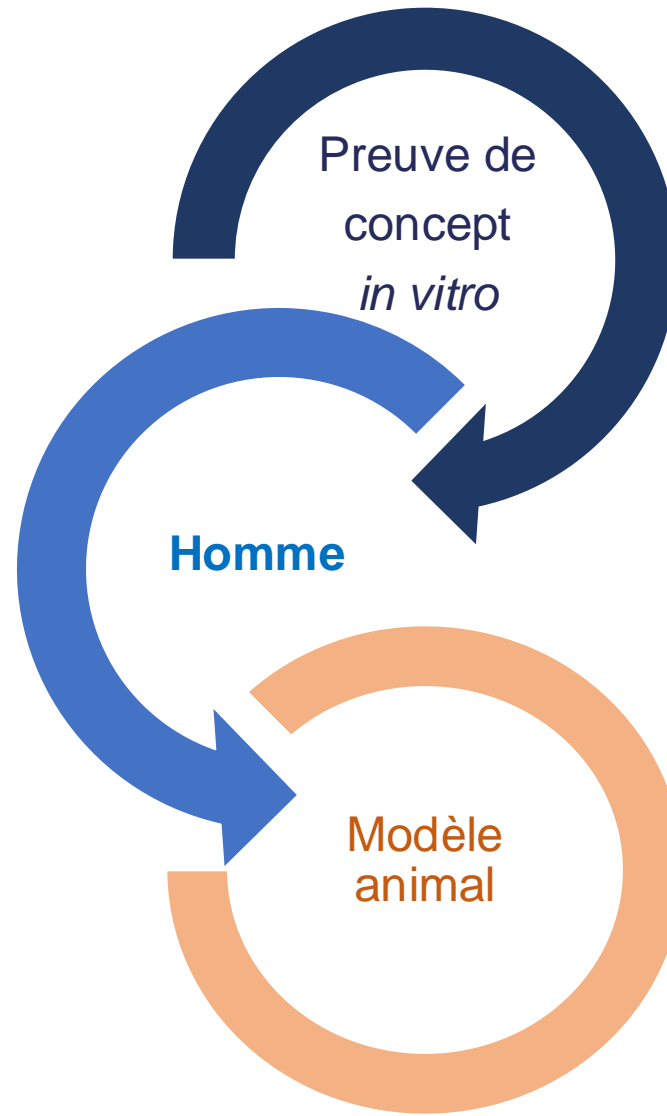
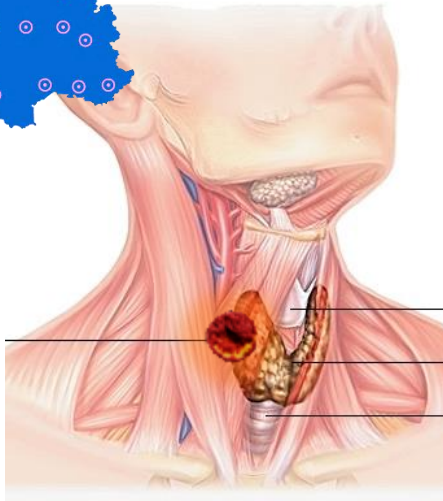
21

Conclusion - Discussion

**Etude multicentrique prospective
chez patients en âge de procréer
atteints d'un carcinome thyroïdien**



**Carcinome
Thyroïdien**



**Caractérisation des mécanismes
d'altération sur la spermatogenèse
et la maturation épидидymaire**

Merci !

Task group : Fertilité et cancer

Pr. Florence Brugnon

Dr. Hanae Pons

Dr. Gaëlle Marteil

Dr. Laure Chaput

Dr. Emmanuelle Martinot

Dr. Cécily Rodrigues

Cathy Marsura

Sandra Carlet-Dollet

Mélanie Fiot

Alice Poitrinal

Léa Dupont

Chloé Puceat

CHU Estaing

Service AMP-CECOS

Service de Cytogénétique

Plateforme de cytométrie en flux Hématologie

Centre Jean Perrin

Dr. Elisabeth Miot-Noirault

Pr. Florent Cachin

Dr. Elodie Jouberton

Dr. Marion Chanchou

Dr. Nicolas Sas

Dr. Tommy Billoux

iGred – Plateforme CLIC

Christophe Tatout

Aline Probst

Sophie Desset

HELIXIO

Véronique Vidal

Valérie Sylvain

Béline Jesson