

Chapitre IV : Toxicité génétique et de la reproduction

I. Génotoxicité, mutagénèse et cancérogénèse

Chez l'être humain, les gènes sont composés d'ADN, ensemble constitué d'unités appelée bases nucléotidiques, et sont organisées en structure physiques appelées chromosomes. La génotoxicité peut entraîner des effets significatifs et irréversibles sur la santé humaine.

La génotoxicité peut se manifester d'une part directement par action sur le matériel génétique (adduits, cassures de brins) des catabolites électrophiles formés par bioactivation du pro-cancérogène initial, processus sous la dépendance de facteurs génétiques (polymorphismes) et/ou acquis (interactions enzymatiques en phase I des biotransformations métaboliques) ou par l'intermédiaire de la production d'espèces radicalaires telles que les espèces réactives de l'oxygène (ERO), entités électrophiles génératrices de lésions oxydatives de l'ADN (adduits, cassures simple brin) et d'autre part indirectement par l'intermédiaire des lésions des macromolécules biologiques par ces mêmes composés générant des altérations de l'appareil mitotique, des adduits secondaires exocycliques sur l'ADN et des dysfonctionnements enzymatiques. La mutagenèse peut résulter de ces altérations et notamment pour ce qui concerne les lésions de l'ADN, de la défaillance, héréditaire surtout, acquise parfois, des systèmes cellulaires constitutifs de réparation qui peuvent alors être inefficaces ou réaliser une réparation fautive ce qui laisse en place une mutation.

Cette mutagénèse constitue une étape critique dans l'induction d'un cancer (cancérogénèse) lorsqu'elle touche les cellules somatiques et sont également responsables de malformations congénitales et de mort fœtale (tératogénèse) lorsqu'elle touche les cellules germinales.

En revanche, il faut aussi considérer que les mutations, fûtées par la sélection naturelle, sont le moteur de l'évolution biologique.

I.1. Cancérogénèse

Au niveau cellulaire, le cancer représente, avant tout, la perte des fonctions de régulation des processus de croissance et de différenciation cellulaire. La perte de ces fonctions est la conséquence de mutations se produisant, sous l'effet d'agents génotoxiques, dans les régions codante des gènes critiques impliqués dans cette régulation (proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs). Le passage d'une cellule normale à une cellule maligne suit au moins trois étapes :

Initiation : l'initiation est une atteinte de l'ADN par un cancérogène génotoxique dit « initiateur » : produits chimiques (les plus nombreux), agents biologiques (virus, ...), agents physiques (radiations ionisantes, UV,....).

Promotion : processus épigénétique (non génotoxique) induit par un promoteur (agents endogènes : hormones oestrogéniques , thyroïdiennes, et agents exogènes : ester de phorbol, tétrachlorure de carbone,) entraînant la stimulation de la sélection des cellules initiées.

Progression : c'est l'étape finale dans le développement du cancer durant laquelle les cellules malignes se multiplient.

L'initiation est une étape importante dans le processus de la cancérogenèse. En effet, elle se caractérise par des mutations engendrées par des agents génotoxiques. Les deux événements mutagènes-clés de la cancérogenèse sont l'activation d'un proto-oncogène, l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs par des agents génotoxiques initiateurs.

Les **proto-oncogènes** sont associés à la prolifération cellulaire; ils codent des facteurs de croissance cellulaire, des protéines de transduction ou des récepteurs membranaires. Ils sont classés en quatre familles principales (protéines kinases, protéines G, protooncogènes nucléaires, facteurs de croissance). Actifs durant l'embryogenèse et les réparations tissulaires, peu actifs à l'état physiologique, ils sont activables en oncogènes par mutation sur leur partie codante ou par amplification génique résultant d'une translocation rapprochant le promoteur et l'effecteur. A titre d'exemples, *er-B* est associé au glioblastome et au cancer du sein, *er-B2* aux cancers du sein et de l'ovaire, *RET* aux cancers de la thyroïde, *Ki-ras* aux cancers du poumon, de l'ovaire, du côlon, du pancréas et des organes hématopoïétiques, *c-myc* aux leucémies, au cancer du sein, du poumon et de l'estomac, *Bcl-1* aux cancers du sein, de la tête et du cou, *Bcl-2* aux lymphomes et *MDM2* aux sarcomes.

Les **gènes suppresseurs de tumeurs** sont associés à l'arrêt du cycle cellulaire, à l'apoptose et à la réparation des lésions de l'ADN. Activables à l'état physiologique après un dommage à l'ADN ils sont rendus inactifs par mutation dans les régions codantes, par inhibition de la transcription, par délétion ou aneugénèse. Ils sont classés en «gate keeper» et «care taker». Les gate keeper genes (*p53*, *APC*, *Rb*) sont des gènes de contrôle et de régulation de la prolifération cellulaire. Ils ont un rôle direct et majeur dans le démarrage du processus tumoral. Les care taker genes (*MSH2*, *MLH1*, *BCRA1*, *BCRA2*) sont des gènes de réparation et stabilisation du génome. Ils ont un rôle indirect dans le démarrage du processus tumoral. La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale peut être réalisée par exemple par deux mutations successives touchant respectivement les deux allèles d'un gène suppresseur care taker ou gate keeper ou bien, dans les cas où une mutation germinale est déjà présente à la naissance sur un gène suppresseur gate keeper, une seule mutation acquise sur l'autre allèle suffit à initier le processus de transformation. Dans ce dernier cas le sujet sera prédisposé au cancer.

La cellule transformée ainsi produite est caractérisée par un phénotype mutateur qui lui confère une instabilité génétique majeure. Donc tout processus de cancérogenèse débutant obligatoirement par un processus de mutagenèse et comme on ignore généralement le processus de l'apparition de la malignité, le principe de précaution oblige à considérer toute substance mutagène comme potentiellement cancérogène.

I.2. Evaluation de la toxicité génétique

On a établi l'existence d'un lien entre l'exposition à certains produits chimiques et la cancérogenèse chez l'humain et, bien que l'existence d'une telle relation soit moins facile à prouver dans le cas des maladies héréditaires, les épreuves de génotoxicité sont utilisées principalement pour prévoir la cancérogénicité.

L'évaluation de la toxicité génétique est l'étude de la faculté qu'ont certains agents d'induire, au niveau génétique (ADN), des lésions ou des mutations de l'un des trois suivants : génique, chromosomique ou génomique. Ces trois types de mutations peuvent se produire au niveau des cellules germinales ou somatiques.

Les tests utilisés dans le domaine des mutations géniques permettent de déceler trois types d'effet : la substitution, l'addition ou délétion de nucléotides à l'intérieur d'un gène. Ceux utilisés pour détecter des mutations chromosomiques mettent en évidence les cassures ou les réarrangements chromosomiques impliquant un ou plusieurs chromosomes. Les tests portant sur les mutations génomiques décèlent les modifications du nombre de chromosomes ou aneuploïdie. L'évaluation de la toxicité génétique a considérablement évolué avec la mise au point en 1927, par Hermann Muller, du premier test de détection d'agents génotoxiques (mutagènes). Depuis, plus de 200 tests ont été mis au point pour déceler les mutations sur l'ADN, mais on en utilise aujourd'hui moins d'une dizaine de façon courante. Les tests les plus utilisées font appel à des tests :

- De mutation génique chez les bactéries ou sur des cultures de cellules de mammifères ;
- De mutations chromosomiques sur des cellules de mammifères ou sur moelle osseuse de souris in vivo.

Certains des tests de la seconde catégorie peuvent également détecter une aneuploïdie (mutation génomique). Même s'ils ne décèlent pas les mutations germinales, ces tests ne sont pas moins utilisés surtout en raison du coût élevé et de la complexité des méthodes sur cellules germinales. Malgré ces deux inconvénients, on recourt cependant aux tests sur cellules germinales de souris lorsqu'on désire obtenir une information sur les effets au niveau de ces cellules.

La toxicologie génétique a fait un progrès important sur les plans conceptuel et pratique lorsqu'on s'est aperçu que les enzymes de l'organisme modifient de nombreux cancérigènes en les transformant en formes dégradées (métabolites) qui, bien souvent, représentent la forme mutagène et cancérigène ultime du produit chimique initial. Heinrich Malling a montré que l'inclusion d'une préparation de foie de rongeur, qui apporte la plupart des enzymes nécessaires à cette transformation ou activation métabolique, permet de reproduire ce métabolisme en boîte de pétri. De nombreux tests de toxicologie génétiques réalisés en boîte ou en tubes (in vitro) utilisent donc un ajout de préparations enzymatiques similaires. Les préparations simples sont appelées mélange S9, et les préparations purifiées, microsomes. Des bactéries ou des cellules de mammifères génétiquement modifiées contiennent certains gènes humains ou des gènes de rongeurs les rendant capable de produire ces enzymes, ce qui supprime la nécessité d'employer le mélange S9 ou des chromosomes.

II.2.1. Les tests de toxicologie génétique

La batterie de tests de base pour un produit chimique est par exemple :

- un test de mutations géniques in vitro : test sur bactérie (test d'Ames) ;
- un test d'aberration chromosomique in vitro sur lymphocytes humains en culture ;

– un test du micronucleus (micronoyaux) in vivo chez la souris.

A. Mutation génique

Sur cellules bactériennes

Les systèmes bactériens primaires qui servent au dépistage de la toxicité génétique sont les tests de mutagenèse sur *Salmonella* (Ames) et, dans une moindre mesure, sur la souche WP2 d'*Escherichia coli*. Les études réalisées aux alentours de 1985 montrent qu'il suffit d'utiliser deux souches du type *Salmonella* (TA98 et TA100) pour déceler 90% environ des mutagènes connus chez *Salmonella*.

Aussi ces deux souches sont-elles employées pour la plupart des dépistages, même si on peut faire appel à d'autres souches pour une détection plus approfondie.

Ces tests sont réalisés de diverses façons, mais les deux procédés de base sont les tests d'inclusion en boîte de Pétri et de suspension en phase liquide. Dans le test d'inclusion en boîte de Pétri, les cellules, le produit chimique testé et (si nécessaire) le mélange S9 sont ajoutés ensemble à de l'agarose liquéfié et coulés à la surface d'une boîte de Pétri. La couche d'agarose supérieure durcit en quelques minutes et les boîtes sont mises à incuber pendant deux à trois jours; après ce temps, les cellules mutantes ont poussé pour former des groupes de cellules visibles à l'œil nu ou colonies, qui sont alors comptées. L'agarose contient des agents sélectifs ou des composants tels que seules les cellules nouvellement mutées seront susceptibles d'y croître. Le test par incubation en phase liquide est similaire, mais les cellules, le produit testé et le mélange S9 sont mis à incuber ensemble dans une phase liquide ne contenant pas d'agarose liquéfié; les cellules sont ensuite lavées pour éliminer le produit testé et le mélange S9, puisensemencées sur de l'agarose.

Sur cellules de mammifères

Les mutations sur cultures de cellules de mammifères sont étudiées essentiellement sur l'un des deux gènes: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (hprt) et thymidine kinase (tk). De même que pour les tests bactériens, les lignées cellulaires de mammifères (développées à partir de cellules de rongeurs ou de cellules humaines) sont exposées au produit à étudier dans des boîtes de culture en plastique ou dans des tubes, puis sontensemencées dans des boîtes de culture contenant un milieu avec un agent sélectif qui permet aux seules cellules mutantes de se développer. Les tests employés sont les tests CHO/HPRT (CHO : Chinese hamster ovary), TK6 et L5178Y/TK^{+/-} (TK6 : human lymphoblastoid cells (obtenues par infection des lymphocytes du sang par Epstein-Barr virus) ; L5178Y : lymphoblast cell line) du lymphome de souris. On utilise aussi d'autres lignées cellulaires présentant diverses mutations au niveau de la réparation de l'ADN ou contenant certains gènes humains participant au métabolisme. Ces systèmes permettent une réversion des mutations à l'intérieur du gène (mutation génique) ainsi que des mutations impliquant les régions du chromosome encadrant le gène (mutation chromosomique). Néanmoins, ce dernier type de mutation concerne davantage le système tk que le système hprt du fait de la localisation du gène tk.

Comme pour les tests d'incubation en phase liquide pour la mutagenèse bactérienne, les tests de mutagenèse sur cellules de mammifères exigent généralement qu'on expose des cellules (dans des

boîtes de culture ou dans des tubes) au produit à étudier en présence du mélange S9 pendant plusieurs heures. Les cellules sont ensuite lavées et cultivées pendant quelques jours supplémentaires afin de permettre aux produits du gène normal (type sauvage) d'être dégradés et aux produits du gène nouvellement muté d'être exprimés et accumulés, puis elles sont ensemencées dans un milieu contenant un agent sélectif qui permet aux seules cellules mutantes de croître. Comme pour les tests bactériens, les cellules mutantes se développent en colonies visibles à l'œil nu qui sont ensuite comptées.

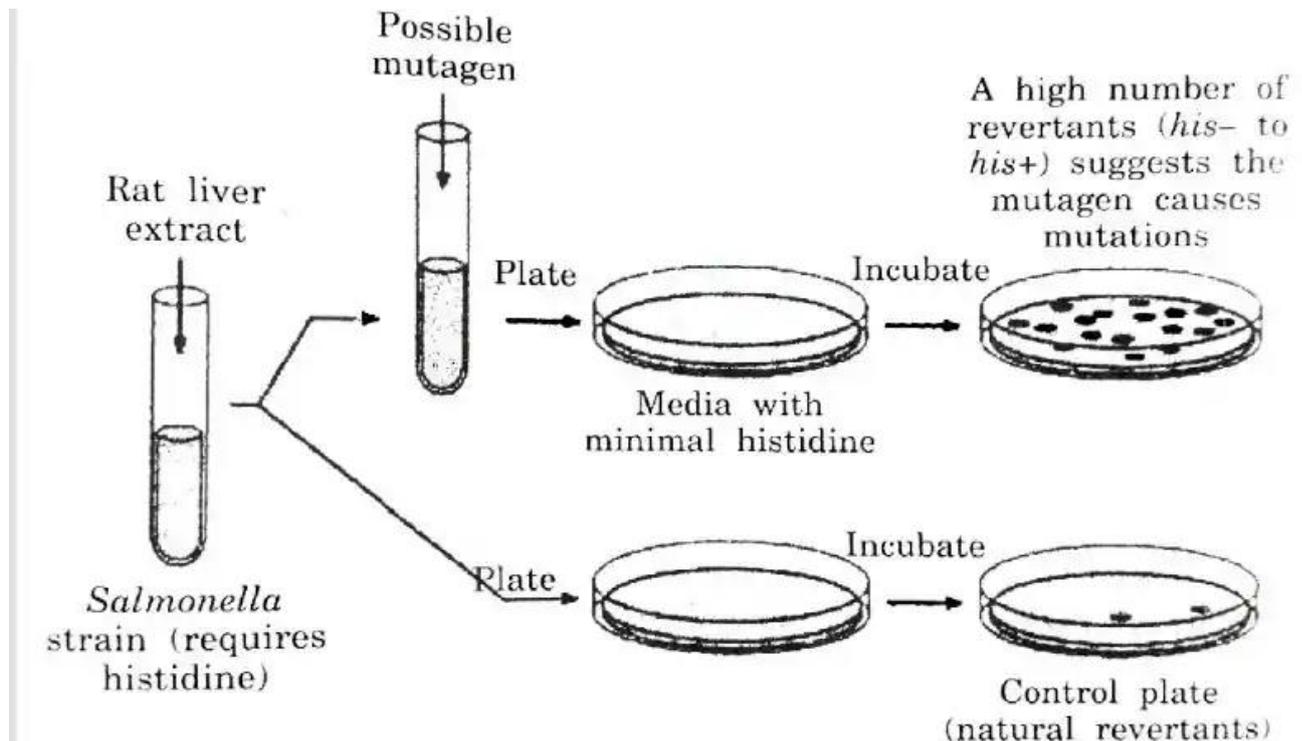


Figure 01. Test d'Ames

B. Mutation chromosomique

La mutation chromosomique est mise en évidence principalement par des tests cytogénétiques qui consistent à exposer des rongeurs, des cellules de rongeurs ou des cellules humaines en boîtes de culture à un produit chimique pour le tester. On laisse s'écouler le temps nécessaire à une ou à plusieurs divisions cellulaires et on colore les chromosomes avant de les examiner au microscope pour détecter les modifications de structure ou du nombre des chromosomes. Bien que de nombreuses anomalies puissent être observées, les plus couramment retenues par les agences réglementaires comme étant les plus fiables sont les aberrations chromosomiques et le test du micronoyau (ces deux tests peuvent être effectués *in vitro* et *in vivo*).

L'examen des cellules présentant des aberrations chromosomiques exige un bon entraînement et une grande compétence, ce qui rend cette procédure coûteuse et longue. Au contraire, le test du micronoyau requiert peu d'expérience, et la détection peut être automatisée. Les micronoyaux apparaissent comme de petites taches ponctuelles à l'intérieur de la cellule, distinctes du noyau où

se trouvent les chromosomes. Ils résultent soit d'une cassure de chromosome, soit d'une aneuploïdie. Comme ils sont plus faciles à observer que les aberrations chromosomiques, et comme des études récentes ont montré que les agents causant des aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de souris *in vivo* induisent en général des micronoyaux dans ce tissu, il est maintenant courant de les mesurer pour déterminer l'aptitude d'un produit à provoquer une mutation chromosomique.

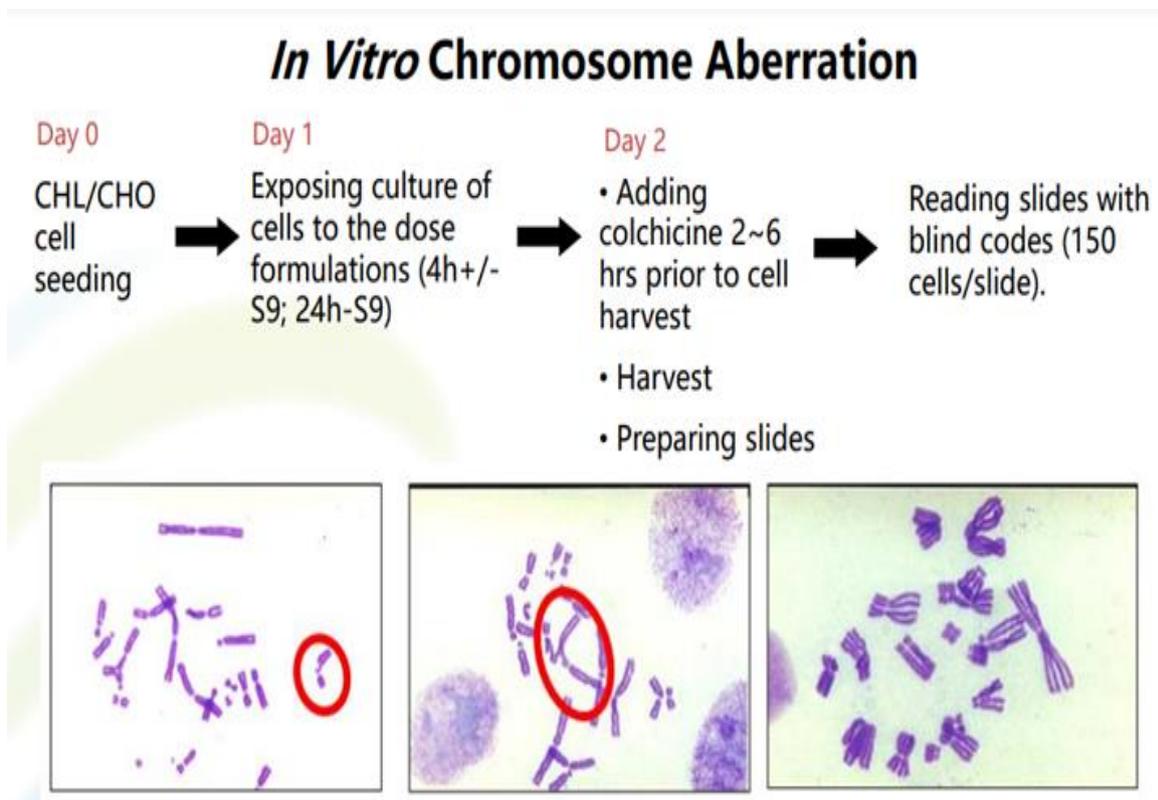


Figure 02. Test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humaines *in vitro*

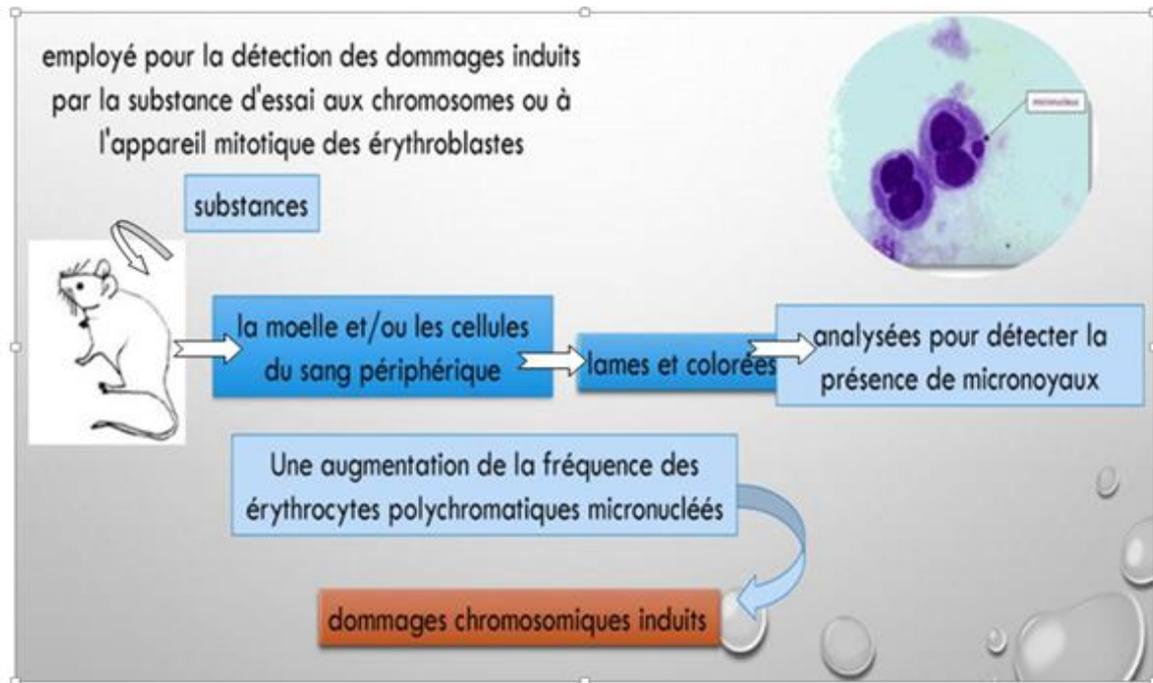


Figure 03. Test de micronoyaux chez la souris

Bien que les tests sur cellules germinales soient utilisés beaucoup moins fréquemment que les tests décrits ci-dessus, ils sont indispensables pour établir si un produit représente un risque pour les cellules germinales, des mutations au niveau de ces cellules pouvant entraîner des effets sur la santé des générations suivantes. Les tests sur cellules germinales les plus communément utilisés le sont chez la souris et supposent l'emploi de systèmes permettant la détection de:

- 1) translocations (échanges) héréditaires entre chromosomes (test de translocation héréditaire);
- 2) mutations géniques ou chromosomiques impliquant des gènes spécifiques (tests du locus spécifique, visuels ou biochimiques);
- 3) mutations affectant la viabilité (test du dominant létal).

Comme pour les tests sur cellules somatiques, l'utilisation des tests sur cellules germinales repose sur l'hypothèse de travail que les produits donnant une réponse positive dans ces tests sont des mutagènes potentiels pour les cellules germinales humaines.

II. Effets des toxiques sur la fonction de reproduction

Les substances reprotoxiques sont les substances qui possèdent un caractère toxique sur la reproduction et/ou le développement embryo-foetal et qui sont donc susceptibles d'engendrer une altération des fonctions de reproduction humaine ou du produit de la conception lors de l'exposition.

La classification de la toxicité sur la reproduction inclut deux aspects : la toxicité sur la fertilité (effet sur la fonction de reproduction mâle et femelle) et la toxicité sur le développement (interférence

avec le développement normal avant et après la naissance). Une substance reprotoxique peut donc être classée pour l'un, l'autre ou les deux aspects suivant ses effets.

II.1. Action sur la fertilité

II.1.1. Fertilité masculine

Les substances chimiques et médicaments peuvent agir directement sur le SNC particulièrement l'hypothalamus et l'adénohypophyse et perturber la libido (impotence), l'érection et l'éjaculation ou la spermatogenèse par action sur les testicules (atrophie) ou production d'anomalies fonctionnelles du sperme (figure 01) ou encore action sur l'ADN et création d'aberrations génétiques et chromosomiques.

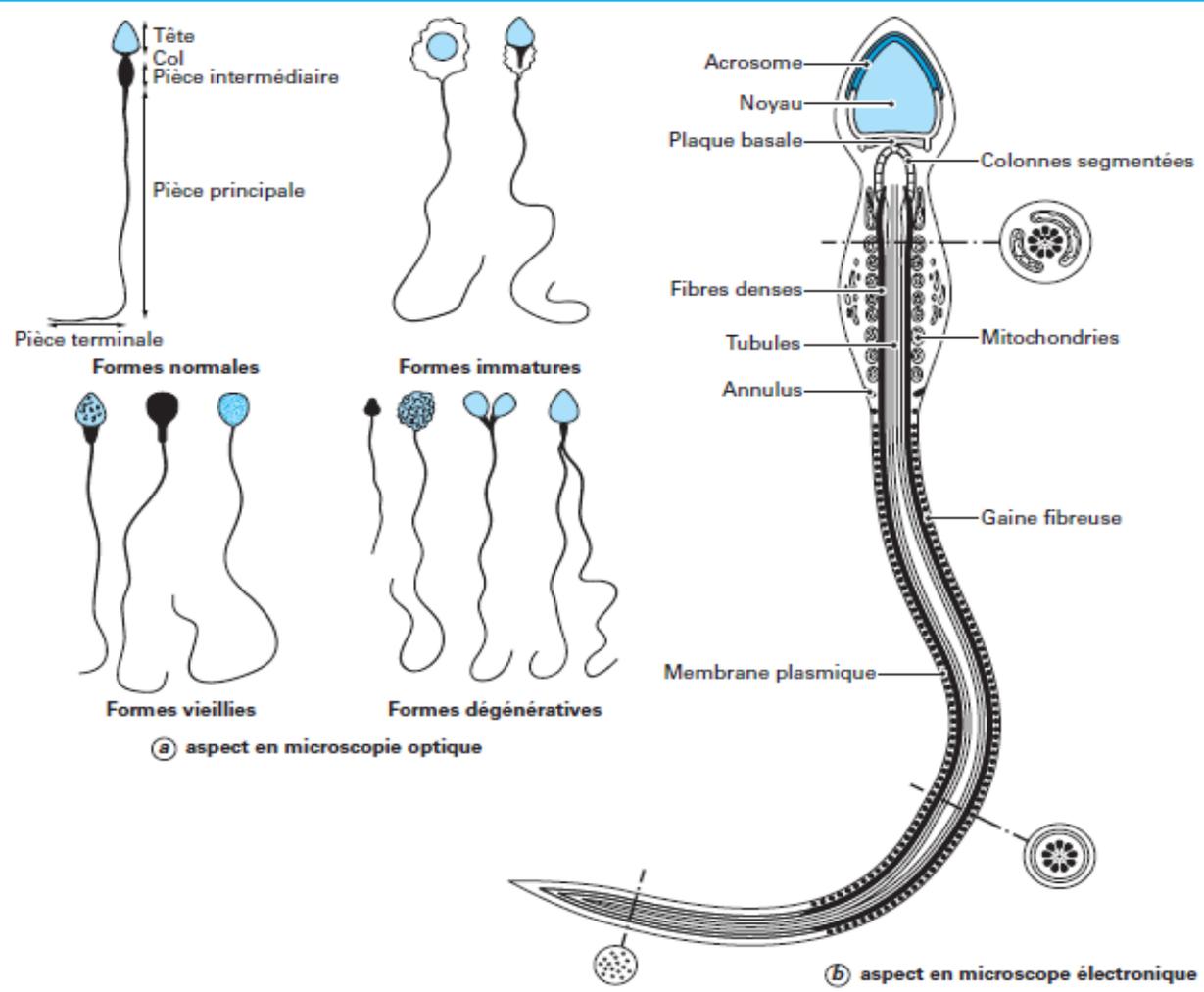


Figure 04. Spermatozoïdes

Les molécules de petite taille et de faible masse moléculaire (eau urée) traversent facilement la barrière entre le sang et les testicules. La liposolubilité et l'ionisation sont aussi des facteurs déterminants. La synthèse des hormones stéroïdes et la spermatogenèse peuvent être affectées par les toxiques ou les médicaments (zinc, éthanol, dibromochloropropane DBCP).

II. 1.2. Fécondité féminine

À la naissance, l'ovaire contient environ 400 000 follicules primordiaux qui vont disparaître progressivement. Seuls 400 environ donnent lieu à une ovulation au cours de la vie reproductive féminine. L'action des toxiques peut s'exercer sur chacune des étapes de ce processus extrêmement complexe de la fécondité féminine : oogenèse, ovulation, réceptivité sexuelle (altération du fonctionnement de SNC), coït (modification de la sécrétion du mucus cervical et de l'épithélium vaginal et action sur les hormones), transport des gamètes et des ovules, fertilisation et implantation de l'œuf fécondé, grossesse.

À noter que les perturbateurs, ou modulateurs endocriniens agissent sur les mécanismes hormonaux des femmes ou des hommes. On distingue les substances à effets œstrogéniques, également appelées œstrogéno-mimétiques ou anti-androgéniques qui induisent par une modification du fonctionnement hormonal masculin par des produits et se traduisent par une baisse de la fertilité et une féminisation des mâles. Certaines de ces substances ont une structure chimique proche de celle du cholestérol, élément de base de la synthèse des hormones œstrogènes. On note aussi l'apparition d'infertilité chez les femmes et de cancers des organes de la reproduction.

Sur 564 composés suspectés d'être des perturbateurs endocriniens la Commission européenne en a retenu prioritairement 66, parmi lesquels figurent, des phyto-œstrogènes naturels (soja), des médicaments (diéthylstilbestrol), des pesticides (DDT), des constituants des plastiques (bisphénol A, phtalates, nonyl-phénol), des métaux et organométalliques, des composés bromés (DBCP) et des dérivés phénoliques (octylphénol).

II.2. Action sur le développement embryo-fœtal et péri ou post natal

Les effets sur le développement (qui comprennent tous les effets embryo ou foetotoxiques) correspondent à tout effet de type retard de croissance et de développement, réduction de poids corporel, toxicité pour les organes, mort ou avortement, anomalies structurelles se produisant pendant l'organogénèse (tératogénèse) ou fonctionnelle, anomalies péri ou post natal, ou encore altération du développement mental ou physique après la naissance jusqu'au développement pubertaire. La période critique de la gestation se situe entre 20 et 55 jours chez la femme (9 et 17 jours chez la rate).

Parmi les **agents tératogènes**, on peut citer :

- ✓ la **thalidomide** qui entraîne l'atrophie ou des malformations des membres supérieurs et inférieurs chez les bébés ;
- ✓ le **méthylmercure** qui provoque de la microcéphalie (cerveau atrophié) et un déficit neurologique plus ou moins important ;
- ✓ les **éthers de l'éthylène glycol** (monométhyl éther et monoéthyl éther) qui ont des effets testiculaires et embryotoxiques ;
- ✓ l'**éthanol** ; les enfants exposés « *in utero* » ayant le syndrome fœtal de l'alcool ont un faciès caractéristique et un retard dans la coordination motrice, éventuellement de la déficience mentale ou de la microcéphalie.

Les périodes critiques de l'organogenèse et du développement fœtal sont données sur la figure 05.

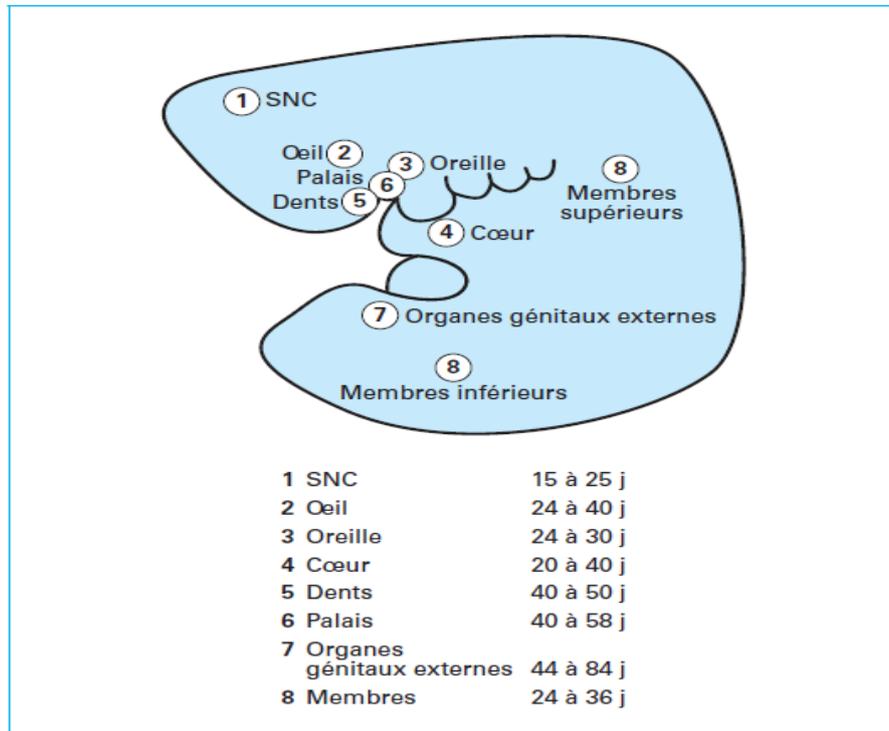


Figure 05. Périodes critiques de l'organogenèse et du développement fœtal

II.3. Tests toxicologiques de la reprotoxicité

Les interprétations des études toxicologiques pour déterminer les effets oestrogénomimétiques des xénobiotiques chez les mâles sont difficiles et donnent des résultats controversés. Ils sont effectués « in vivo » sur la souris ou le poisson ou bien « in vitro » par des méthodes biochimiques ou cellulaires de détection de marqueurs spécifiques.

Les autres études toxicologiques sont effectuées chez la souris, le rat ou le lapin par les voies probables de contact du xénobiotique avec l'organisme : voies respiratoire, orale ou cutanée.

Au niveau de l'étude des effets sur la fertilité, on expose des groupes de jeunes mâles ou femelles à différentes doses du xénobiotique, puis on vérifie la fécondité des parents ainsi que la viabilité et la normalité des petits sur une ou plusieurs générations.

Au niveau de l'étude des effets tératogènes, seuls des groupes de femelles gravides sont exposés pendant l'organogenèse à différentes doses du xénobiotique, puis on observe les fœtus par des techniques histologiques pour déterminer la présence et l'intensité des malformations éventuelles.

II.4. Classification des toxiques pouvant avoir un impact sur la reproduction

1. Les composés chimiques

L'union européenne a établi une classification des produits chimiques toxiques pour la reproduction. Elle tient compte du niveau de preuve résultant des études épidémiologiques, in vivo et in vitro chez l'animal menées sur ce produit pour définir trois catégories :

Catégorie 1 : substance connue pour altérer la fertilité et/ou le développement dans l'espèce humaine, c'est-à-dire qu'il existe assez d'éléments pour établir une relation de cause à effet entre l'exposition humaine à cette substance et une altération de la fertilité et/ou du développement de la descendance : plomb, les haloalcanes

Catégorie 2 : substance devant être assimilée à des substances altérant la fertilité et/ou le développement dans l'espèce humaine, c'est-à-dire qu'il existe une forte présomption que l'exposition humaine à cette substance peut altérer la fertilité et/ou le développement de la descendance : dérivés minéraux (arsenic, cadmium, ...) et organiques (benzo(a)pyrène, éther de glycol,)

Catégorie 3 : substance préoccupante pour la fertilité et/ou le développement dans l'espèce humaine, c'est-à-dire qu'il existe une forte suspicion de toxicité de cette substance pour la fertilité et/ou le développement de la descendance dans l'espèce humaine.

2. Les médicaments

Les antimétabolites

Les traitements antimétabolites sont utilisés chez l'homme dans diverses indications : maladies chroniques auto-immunes, cancer, prévention du rejet du greffe. Ces traitements peuvent induire une stérilité transitoire ou définitive chez l'homme, une ménopause précoce chez la femme. Ils peuvent également avoir un impact sur la descendance des sujets exposés par l'induction de mutations dans les cellules germinales. Cependant, le risque mutagène de ces traitements est mal connu chez l'homme

Le diéthylstilbestrol

Diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène synthétique non stéroïdien apparu en 1938. Il fut prescrit aux femmes enceintes présentant une menace de l'accouchement prématuré jusqu'à son retrait du marché. Les conséquences de l'exposition des femmes au DES sont dramatiques pour la fonction de reproduction : risque accru de grossesse ectopique, avortement spontané, accouchement prématuré, infertilité. Le mécanisme embryologique expliquant les anomalies anatomiques liées à l'exposition intra-utérine au DES n'est pas connu.

3. Les perturbateurs endocriniens ou xénoestrogènes

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou synthétique. Ils sont susceptibles d'agir à de nombreux niveaux des axes hormonaux naturels (synthèse, stockage, transport, métabolisme, fixation, activité, élimination), par des mécanismes moléculaires variables en mimant et/ou bloquant l'action d'une hormone, en se liant à sa protéine transporteuse ou en bloquant les récepteurs à ces protéines dans l'organe cible. Ainsi, par ces mécanismes, les

xénostrogènes peuvent altérer la fonction de reproduction. Leur toxicité a été mise en évidence pour la première fois chez les alligators du la Apopka en 1980 : à la suite d'une pollution accidentelle par du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), la pollution du lac à diminué et les males ont montré une atrophie anormale des organes sexuels.

Il existe de nombreuses variétés de perturbateurs endocriniens comme les PCB (polychlorobiphényles), les dioxines, les phtalates, les pesticides organochlorés.

4. Les agents physiques

Les radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes peut être professionnelle. Elle est alors le plus souvent chronique mais strictement contrôlée et de faible importance. L'utilisation des radiations ionisantes dans un but thérapeutique est en revanche beaucoup plus intense et expose le patient à une atteinte de sa capacité de reproduction.

Le mécanisme principal responsable de la mort cellulaire radio-induite est la génération de cassures simple et double brins de l'ADN dont l'absence ou les anomalies de réparation conduisent à l'inactivation cellulaire durant la mitose. Un autre mécanisme important dans la mort cellulaire radio-induite est l'apoptose. Les cellules endommagées ne meurent pas toujours immédiatement, mais peuvent subir encore quelques cycles de division avant d'atteindre le niveau critique d'instabilité génomique. L'effet des radiations ionisantes peut être aggravé par l'administration simultanée d'une chimiothérapie.

Les radiations non ionisantes

L'exposition chronique aux micro-ondes peut entraîner des perturbations réversibles des paramètres spermatiques. L'exposition des travailleurs à des champs électromagnétiques intenses dans l'industrie électrique à été associée à un allongement de délai à concevoir et à une diminution de sexe ratio dans la descendance.

5. Le tabac

Les effets du tabac sur la fertilité sont encore difficiles à interpréter en raison des résultats peu significatifs des études publiées. En effet, un certain nombre de travaux indiquent que la cigarette est associée à une légère diminution des paramètres du sperme : diminution de la concentration, faible mobilité, pourcentage réduit de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Le fait de fumer à aussi été associé avec une altération des taux d'hormones chez les hommes, par exemple une augmentation des taux d'œstrogènes et d'œstradiol. Cependant aucune étude ne montre réellement une diminution de la fertilité chez les fumeurs. L'effet mutagène de la cigarette sur les spermatozoïdes a été aussi évoqué.

Chez la femme, le tabagisme affecte la fonction et la viabilité ovocytaire. Il existe ainsi une relation indéniable entre le tabagisme et la réduction de la fécondité, de la fertilité et l'avance de l'âge de la ménopause

