

3 Cancer du testicule et fertilité

L'importance de l'autoconservation des spermatozoïdes

Dr Marius Teletin*, Pr Stéphane Viville**

INTRODUCTION

La cryoconservation de spermatozoïdes avant orchidectomie est la meilleure méthode de préservation de la fertilité masculine en cas de cancer du testicule.

Bien que rare parmi d'autres maladies malignes, le cancer du testicule (CT) représente le cancer le plus fréquent chez l'homme jeune. L'incidence du CT a doublé durant les deux dernières décennies (1). En 2011, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a rapporté une augmentation moyenne annuelle de 2,5 % des cas de CT en France métropolitaine avec des variations régionales. Les taux les plus élevés sont en Alsace, Lorraine, Bretagne et Pays-de-la-Loire, et les moins élevés en Ile-de-France et Languedoc-Roussillon (1-2). Les séminomes constituent environ 50 % des CT et les tumeurs non séminomateuses sont diverses (carcinomes embryonnaires, choriocarcinomes, tératocarcinomes, mixtes). Bien que l'incidence augmente, la mortalité liée à ce type de cancer ne cesse de diminuer grâce aux progrès réalisés dans les protocoles de chimiothérapie. En effet, la survie à 10 ans est d'envi-

ron 90 %. La maladie survient entre 20 et 40 ans et correspond à la période-clé du début d'une carrière professionnelle et d'une vie de famille. L'excellent taux de survie à long terme oblige à prendre en compte la problématique de la préservation de la fertilité.

FACTEURS DE RISQUE

L'étiologie du CT demeure inconnue mais plusieurs facteurs de risque ont été identifiés.

- **La cryptorchidie** représente le premier facteur de risque même après une orchidopexie.
- Les autres facteurs de risque sont **les antécédents familiaux de cancer du testicule ou d'atrophie testiculaire, la microli-thiase testiculaire et le syndrome de Klinefelter** (3-5).

La cryptorchidie unilatérale augmente le risque d'apparition du cancer dans les deux testicules mais l'atteinte ipsilatérale est plus fréquente (4).

- D'autres facteurs de risque sont : les saignements de la femme pendant la grossesse, une hernie inguinale à la naissance, la taille de la fratrie, le rang de naissance et la taille à l'âge adulte (6-7).

L'association entre le cancer du testicule, les altérations spermatiques, la cryptorchidie et l'hypospadias a permis à Skakkebaek de formuler l'hypothèse que ces différentes entités pourraient avoir une cause commune liée au déve-

loppement du testicule (syndrome de dysgénésie testiculaire ou SDT) (8). Plus récemment, d'autres auteurs font remarquer que la courbe de l'incidence du CT ne suit pas celle de la cryptorchidie ou plus encore celle de l'hypospadias et remettent en question l'hypothèse du SDT (9-10).

PARAMÈTRES SPERMATIQUES LORS DU DIAGNOSTIC

Un grand nombre d'études s'accordent sur l'existence d'une altération spermatique présente au moment du diagnostic du CT. En effet, plus de 50 % des patients ayant un CT ont des paramètres spermatiques altérés au moment du diagnostic (Organisation mondiale de la santé, OMS, 1999) (11-12). De plus, parmi d'autres types de cancers, il semblerait que c'est le CT qui impacte le plus sur ces paramètres spermatiques (13-14). Enfin, une partie des patients (6 à 11 %) présente une azoospermie au moment du diagnostic (11, 15-16). La baisse de la spermatogenèse est probablement due aux substances sécrétées par la tumeur agissant de manière paracrine, ainsi qu'à leurs effets systémiques sur le testicule non-atteint. Une étude française récente (17), réalisée sur 1 158 patients ayant un CT, a montré que les paramètres spermatiques (concentration et numération totale des spermatozoïdes) étaient plus diminués dans les séminomes que dans

*Service de biologie de reproduction, CHU de Strasbourg.

**Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire ; Université de Strasbourg.

les non-séminomes. Cette même étude montre que chez les patients en stade III, ou ayant un antécédent de cryptorchidie ou si le diagnostic était fait avant 20 ans, les altérations des paramètres spermatiques sont plus sévères (17).

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ DANS LE CANCER DU TESTICULE

Étant donné que le CT concerne l'homme jeune et que le taux de guérison est très élevé, la préservation de la fertilité s'impose dans la prise en charge de ces patients. La méthode de préservation de la fertilité masculine la plus utilisée reste la cryoconservation des spermatozoïdes. Cette méthode, bien documentée chez l'adulte, devrait être systématiquement proposée avant toute prise en charge médicale susceptible d'altérer la fertilité masculine. Il est recommandé de procéder à deux autoconservations de spermatozoïdes avant l'orchidectomie et avant toute chimio- ou radiothérapie. Le traitement chirurgical est souvent institué quelques jours après le diagnostic et laisse du temps pour procéder aux autoconservations (Fig. 1).

RECUEIL DE SPERME

Le recueil de sperme **par masturbation** est faisable pour la grande majorité des patients. Pour les patients jeunes, en pleine puberté, le recueil est parfois plus difficile voire infaisable. En cas de difficulté pour récupérer des spermatozoïdes par masturbation, d'autres alternatives peuvent être envisagées comme le **vibromassage, l'électrostimulation, l'électro-éjaculation**.

Quand le recueil de sperme est infaisable ou si les paramètres spermatiques ne permettent pas une congélation des spermatozoïdes (en raison d'une oligozoospermie

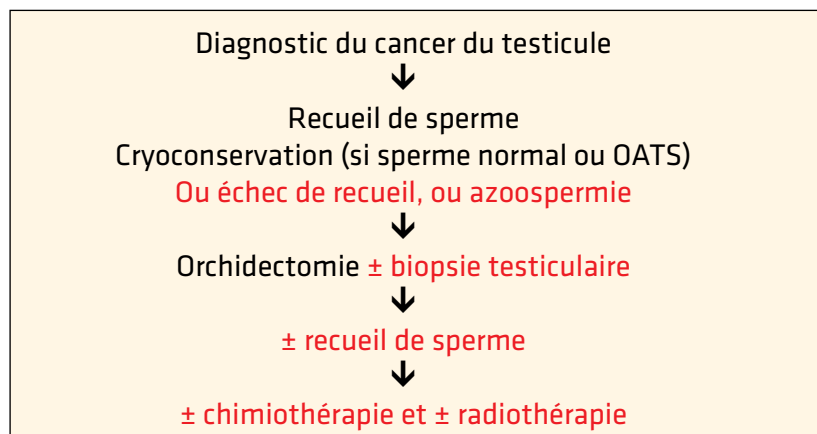


Figure 1 - Schéma de prise en charge de la préservation de la fertilité pour les patients ayant un cancer du testicule.

sévère ou d'une azoospermie), une **biopsie testiculaire-TESE** (*Testiculaire Sperm Extraction*) suivie de la congélation des spermatozoïdes testiculaires peut être tentée. Ces spermatozoïdes peuvent être utilisés avec les techniques actuelles d'aide médicale à la procréation avec des bons taux de réussite.

En France, le chirurgien doit avoir une autorisation pour la pratique d'une biopsie testiculaire à visée thérapeutique. La majorité des urologues prenant en charge les patients ayant un CT ne possède pas cette autorisation.

EN PRATIQUE

L'organisation d'une biopsie testiculaire à visée thérapeutique peut s'avérer difficile dans le cas où celle-ci s'impose comme seule méthode de préservation de la ferti-

liser une autoconservation avant. En revanche, il est recommandé de réaliser l'autoconservation des spermatozoïdes avant toute chimiothérapie ou radiothérapie.

IMPACT DE L'ORCHIDECTOMIE UNILATÉRALE SUR LES PARAMÈTRES SPERMATIQUES

Après orchidectomie unilatérale, les paramètres spermatiques restent dans la limite des valeurs usuelles pour la moitié des patients ayant eu un CT alors que pour l'autre moitié des patients, la détérioration de la qualité du sperme est significative (17). De plus, certains patients (de 4 % à 9 %, (17-18)) deviennent azoospermiques après orchidectomie uni-

Bien que l'incidence augmente, la mortalité liée à ce type de cancer ne cesse de diminuer grâce aux progrès thérapeutiques.

latérale, d'où l'importance de l'autoconservation de sperme avant le geste chirurgical. Dans la même étude française mentionnée précédemment, les paramètres spermatiques sont plus altérés après

orchidectomie dans le cas des non-séminomes alors qu'ils restaient inchangés dans les séminomes.

IMPACT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ET DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LA SPERMATOGENÈSE

CHIMIOTHÉRAPIE

Le caractère gonadotoxique de la **chimiothérapie** est connu depuis 1948 suite à 27 cas d'azoospermie observés chez 30 patients traités par les moutardes azotées (19). Le résultat de l'analyse histologique du testicule après traitement chimiothérapique est variable. L'atteinte peut aller jusqu'à la disparition complète de la lignée germinale et même d'une altération des cellules de Leydig (20-21). L'azoospermie est causée par la disparition des spermatogonies qui sont les cellules souches de la lignée germinale. L'altération de la spermatogenèse dépend du type de chimiothérapie, de la dose et d'une éventuelle radiothérapie associée. Actuellement, il n'existe pas de facteur prédictif absolu de la récupération de la spermatogenèse d'où l'intérêt de la cryopréservation des gamètes avant toute prise en charge de ces patients.

La paternité naturelle reste possible pour la majorité des patients après orchidectomie unilatérale combinée avec 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (22). Pour les autres patients avec des paramètres spermatiques très altérés, l'aide médicale à la procréation avec paillettes de spermatozoïdes congelés reste une alternative valable.

RADIOTHÉRAPIE

L'effet de la radiothérapie est bien documenté. L'effet sur la spermatogenèse dépend de la dose totale,

de son fractionnement ainsi que du champ traité. **Le fractionnement de la radiothérapie semble plus délétère qu'une dose unique.** Des doses supérieures à 1,2 Gy sont responsables d'une azoo-spermie transitoire. Des doses qui dépassent 4 Gy peuvent conduire à une azoospermie définitive. La numération spermatique atteint les niveaux les plus bas 4 à 6 mois après la dernière cure de radiothérapie et une reprise de la spermatogenèse peut avoir lieu 10 à 24 mois plus tard. Les hommes ayant reçu des doses plus importantes nécessitent plus de temps pour que la spermatogenèse soit aussi efficace qu'avant le

du diagnostic et davantage après la prise en charge. L'autoconservation de sperme avant orchidectomie et traitement adjuvant demeure la meilleure méthode de préservation de la fertilité masculine. Malheureusement, il existe encore des patients pour lesquels le sujet de la préservation de la fertilité n'a pas été abordé lors de la prise en charge. Dans les cas où la tentative d'autoconservation a échoué, la biopsie testiculaire lors de l'orchidectomie représente une alternative valable mais qui reste, actuellement, peu utilisée. Enfin, il est toujours possible de congeler des spermatozoïdes après une orchidectomie unilatérale surtout

La cryoconservation des spermatozoïdes devrait être systématiquement proposée avant toute prise en charge médicale susceptible d'altérer la fertilité masculine.

traitement.

La récupération complète en termes de concentration spermatique nécessite :

- 9 à 18 mois après une dose jusqu'à 1 Gy ;
- 30 mois après 2 à 3 Gy ;
- et 5 ans ou plus après 4 Gy (23).

Il est important de mentionner que chez les hommes ayant récupéré une spermatogenèse plus ou moins efficace après une radiothérapie, la fréquence des anomalies chromosomiques (structurelles ou de nombre) est plus élevée que dans la population générale. Cette fréquence des anomalies chromosomiques semble être liée à la dose de radiation reçue (24).

pour les patients avec un traitement adjuvant.

Pour les patients pré-pubères avec des tumeurs germinales ou avec d'autres types de cancers, la préservation de la fertilité masculine reste un problème encore non résolu. Il y a besoin de davantage de recherche dans la biologie de la reproduction associée à la recherche oncologique afin de proposer des solutions pour ces patients.

► **L'autoconservation des spermatozoïdes reste la meilleure méthode de préservation de la fertilité masculine chez les patients ayant un CT.** ■

Mots-clés :

Cancer du testicule, Préservation de la fertilité masculine, Autoconservation de spermatozoïdes

CONCLUSION

Dans le CT, la fertilité des patients peut être diminuée au moment

BIBLIOGRAPHIE

- Bray F, Richiardi L, Ekbom A et al. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006 ; 118 : 3099-111.
- Kudjau Y. Cancer du testicule : évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés, 1998-2008. 2012. doi : 10.1016/j.respe.2011.12.098
- National Comprehensive Cancer Center (NCCN) 2012. Clinical practice guidelines in oncology: testicular cancer. Version 1. National Comprehensive Cancer Network 2012.
- Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis. *Int J Cancer* 2009 ; 124 : 687-9.
- Zack E. Testicular germ cell cancer. In: Yarbrow CH, Wujcik D, Gobel BH, eds. *Cancer nursing principles and practice*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett 2011 ; 7 : 1696-718.
- Cook MB, Akre O, Forman D et al. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the mother. *Int J Epidemiol* 2009 ; 38 : 1532-42.
- Lerro CC, McGlynn KA, Cook MB. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer. *Br J Cancer* 2010 ; 103 : 1467-74.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 972-8.
- Thorup J et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias-a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg* 2010 ; 45 : 2074-86.
- Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod* 2009 ; 25 : 295-307.
- Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol* 2010 ; 17 : 327-31.
- Chung K, Irani J, Kneel G et al. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 ; 113 : S7-11.
- O'Flaherty C, Vaisheva F, Hales BF et al. Characterization of sperm chromatin quality in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients prior to chemotherapy. *Hum Reprod* 2008 ; 23 : 1044-52.
- Safsaf A, Sibert L, Cleret JM et al. Concomitant unilateral and synchronous bilateral testis cancer in azoospermic dizygotic twins: differential management of fertility preservation. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2434.
- Heidenreich A, Weissbach L, Höltl W et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001 ; 166 : 2161-5.
- Ragni G, Somigliana E, Restelli L et al. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 2003 ; 97 : 1624-9.
- Rives N, Perdrix A, Hennebicq S et al. The Semen Quality of 1158 Men with Testicular Cancer at the Time of Cryopreservation: Results of the French National CECOS Network. *J Androl* 2012.
- Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 941-7.
- Wyns C. Préservation de la fertilité masculine avant traitement gonadotoxique 2004.
- Gerl A, Mühlbauer D, Hansmann G et al. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer* 2001 ; 91 : 1297-303.
- Howell SJ, Radford JA, Ryder WD et al. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1493-8.
- Brydøy M, Fosså SD, Klepp O et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 2010 ; 58 : 134-40.
- Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005 ; 34 : 12-7.
- Martin RH, Hildebrand K, Yamamoto J et al. An increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy. *Mutat Res* 1986 ; 174 : 219-25.

Bulletin d'abonnement à onKo+

- **Déductible de vos frais professionnels dans son intégralité**
- **Pris en charge par le budget formation continue des salariés**

A nous retourner accompagné de votre règlement à : **Expressions Santé**

2, rue de la Roquette – Passage du Cheval Blanc, Cour de Mai - 75011 Paris

Tél.: 01 49 29 29 29 - Fax: 01 49 29 29 19 - E-mail : onkoplus@expressiongroupe.fr

✓ Je m'abonne pour 10 numéros

- ☐ **Abonnement 65 € TTC** (au lieu de 80 € prix au numéro)
- ☐ **Institutions 70 € TTC**
- ☐ **Etudiants 40 € TTC** (joindre photocopie de la carte d'étudiant)

Frais de port (étranger et DOM TOM)

- ☐ + 13 € par avion pour les DOM-TOM et l'UE
- ☐ + 23 € par avion pour l'étranger autre que l'UE

www.onko.fr

☐ Pr ☐ Dr ☐ M. ☐ Mme

Nom :

Prénom :

Adresse d'expédition :

.....

.....

Code postal : Ville :

Tél.: ; Fax :

Mail :

Règlement

☐ Chèque à l'ordre d'Expressions Santé

☐ Carte bancaire N° :

Expire le :

Cryptogramme* :

* (bloc de 3 chiffre au dos de votre carte)

Signature obligatoire ►



L'abonnement à la revue onKo+ vous permet de bénéficier
d'un **accès illimité et gratuit** à l'intégralité des sites d'Expressions Santé :

neurologies.fr diabeteetobesite.org geriatries.org cardinale.fr onko.fr rhumatismes.fr ophtalmologies.org