

Protection gonadique contre les effets des chimiothérapies et/ou radiothérapies chez l'homme : applications cliniques

L. BUJAN, R. MIEUSSET

*Centre de Stérilité Masculine et CECOS Midi-Pyrénées, C.H.U La Grave, 31052 Toulouse
Cedex, France.*

RESUME

Les effets délétères des chimiothérapies et radiothérapies sur la spermatogénèse touchent des hommes jeunes en âge de procréer. Au delà de l'autoconservation de sperme obligatoire avant la mise en route du traitement anticancéreux, des protocoles ayant pour objectifs de protéger la spermatogénèse pourraient être proposés chez l'homme. Les analogues du GnRh ou les stéroïdes ont été utilisés dans ce but chez l'homme. Cette revue bibliographique résume les différentes études publiées et en discute les limites. A la lumière des travaux expérimentaux réalisés chez l'animal et de la mise au point de nouvelles molécules, des perspectives de protection de la spermatogénèse sont proposées.

Mots clés : Protection de la spermatogénèse, chimiothérapies, radiothérapies, Gn Rh, stéroïdes, fertilité, hypothermie, homme.

INTRODUCTION

Les effets délétères secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie s'ils sont connus depuis longtemps ont souvent été sous-estimés par les médecins et les patients au cours des traitements anticancéreux. Leur importance apparaissait de façon souvent aiguë à distance du traite-

ment une fois le patient guéri. Ces effets intéressent principalement la spermatogénèse entraînant une stérilité transitoire ou définitive et peuvent avoir également des conséquences sur la descendance. Les articles de J.M. Bachaud, C. Chevreau et M. Auroux, dans ce numéro, font le point sur la question.

Au-delà des mesures prophylactiques classiques et obligatoires (obligation de moyen) comme le choix du meilleur traitement anticancéreux efficace avec le moins d'effet secondaire (choix des drogues, choix des champs d'irradiation, utilisation d'écrans protecteurs ...) et de l'autoconservation des gamètes (rapportée dans ce numéro par A. Mansat) plusieurs protocoles de protection ont démontré leur efficacité chez l'animal (voir article de J.F. Velez de la Calle). Les bases scientifiques colligées chez l'animal ont permis de mettre en place des études cliniques de protection chez l'homme. Cette revue a pour but de faire le point sur les études cliniques menées et sur les perspectives de la protection chez l'homme.

RESULTATS DES PROTOCOLES REALISES CHEZ L'HOMME

1. Analogues du GnRh

Sur la base des études expérimentales menées chez l'animal et montrant un effet de protection contre l'action délétère gona-

dique des chimiothérapies et/ou radiothérapies, un certain nombre d'auteurs ont proposé une protection par les analogues du GnRh chez l'homme.

a) Johnson et al. (1985) [5] proposent une protection par analogue du GnRh à 6 patients traités pour lymphome. 5 ont un lymphome hodgkinien de stade III ou IV, 2 seront traités par 6 cures de MOPP, les 3 restants auront 3 cures de MOPP associées à une irradiation en mantelet (3,6 à 4,4 Gy). Un patient a un lymphome lymphoblastique et sera traité par 2 cures d'une chimiothérapie associant de fortes doses de cyclophosphamide, cytosine arabinoside, méthotrexate et prednisone suivi de 4 cures de CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, oncovin, et prednisone). Le protocole de protection consistera à l'administration sous-cutanée de 500 µg/jour de l'analogue du GnRh. Le traitement protecteur sera commencé en moyenne 5 jours (3 à 10 jours) avant le début du traitement anticancéreux, sera poursuivi durant la durée de la chimiothérapie et la radiothérapie, et sera arrêté au minimum 1 semaine après l'arrêt de la chimiothérapie. En moyenne la durée de traitement par le GnRh sera de 25 semaines.

Le traitement par analogue du GnRh entraîne une chute drastique de la testostérone (0,37 ng/ml entre la 5e et 8e semaine), les gonadotrophines diminuent également mais restent dans les limites de la normale, LH chutant plus rapidement que FSH. Tous les patients qui ont pu faire des spermogrammes sont azoospermes ou oligospermes entre la 4e et 16e semaine et azoospermes entre la 17e et 24e semaine.

Après l'arrêt de toute thérapeutique la testostérone retrouve des valeurs normales en 4 semaines, la LH en 17 semaines, la FSH augmente dépassant les valeurs normales; elle atteint un pic à la 35e semaine et se maintient élevée 52 semaines après. Cette élévation de la FSH traduit l'atteinte de la spermatogénèse et de la cellule de Sertoli

due au traitement anticancéreux. 5 patients sur 6 présentent une azoospermie entre la 52e et 84e semaine, un seul patient a une spermatogénèse active (10 x 10⁶/ml (14 x 10⁶/ml) à 84 semaines. Il est notable que ce patient est le seul qui entre la 9e et 16e semaine après le début du traitement anticancéreux présentait une numération de spermatozoïdes supérieure à 1 x 10⁶/ml (14 x 10⁶/ml).

Ces auteurs concluaient à l'absence de protection par l'analogue du GnRh chez ces patients.

b) Waxman et al. (1984) [18] étudient la protection par un analogue du GnRh lors d'un essai randomisé chez des patients ayant une maladie de Hodgkin et étant traités par 6 cycles de MVPP (mustine, vinblastine, procarbazine et prednisone). 10 hommes ne recevront pas de traitement protecteur, alors qu'un traitement protecteur sera réalisé chez 20 hommes suivant deux protocoles :

- **11 patients** : Busereline* 2000 µg en intranasal associé à une injection Testostérone dépôt toutes les 6 semaines ; le traitement sera débuté 1 semaine avant la chimiothérapie.
- **9 patients** : Busereline* 1 mgSC/j une semaine avant la chimiothérapie et ensuite 200 µg/j en intranasal sauf les 3 jours précédant chaque nouvelle cure ou ils seront traités par de plus fortes doses (200 µg x 5/j). Cinq de ces patients seront traités par Chl VPP (chlorambucil, vinblastine, procarbazine, prednisone).

Avant la chimiothérapie 13 hommes sur 30 présentent un spermogramme anormal. Durant le suivi de 1 à 3 ans après la fin de la chimiothérapie tous les patients présentèrent une oligospermie sévère avec des concentrations inférieures à 0,6 x 10⁶/ml. Les gonadotrophines sont abaissés sous traitement, la réponse de la LH au GnRh est supprimée alors qu'il en persiste une pour la FSH.

Les auteurs concluent qu'avec le protocole utilisé l'agoniste du GnRh n'est pas capable d'induire une protection chez ces patients.

c) Krause et al. (1989) [7] traitent 19 patients par un analogue du GnRh (Busere-line*) 11 patients ont un Hodgkin, 2 un lymphome non hodgkinien, 6 une tumeur testiculaire (5 seminomes, 1 carcino-embryonnaire).

Les 5 séminomes ainsi que 3 Hodgkin et un lymphome auront une radiothérapie, les autres auront de 3 à 6 cures de polychimiothérapie (MOPP-ABVD) associée pour 3 patients à une radiothérapie. Le traitement protecteur débute 7 jours avant chez 4 patients, de 12 à 43 jours avant chez 13 patients, le jour de la chimiothérapie pour un patient, cette donnée n'étant pas rapportée pour le dernier patient. Ce traitement sera achevé avant la fin du traitement anticancéreux (n = 4), le jour même (n = 9), de 6 à 16 jours après la fin du traitement anticancéreux (n = 3) et aucune date n'est rapportée pour 3 patients. La testostéronémie ne chute qu'après 14 jours de traitement par l'analogue (moy. 1,7 ng/ml de 0,3 à 4,8), certains patients ayant une testostérone dans la normale au contrôle à la fin du traitement par analogue (moy. 2,3 ng/ml de 0,2 à 7,6 ng/ml). Le suivi est extrêmement court, uniquement de 6 mois, et le nombre de perdus de vue élevé (9/19). Le seul patient ayant des spermatozoïdes dans l'éjaculat au contrôle après le traitement a eu 21 jours de pré-traitement, une testostérone basse (0,7 ng/ml) au 14^e jour et son Hodgkin a été traité uniquement par radiothérapie (dose gonadique calculée 4 Gy).

Les auteurs concluent à l'absence d'efficacité d'un tel protocole de protection.

d) Kreuser et al. (1990) [8] comparent deux groupes de patients présentant des tumeurs testiculaires qui après orchidectomie et dissection lymphatique vont avoir 2 cures de PVB (cisplatine, vinblastine, bléomysine). 8 patients n'auront pas de

traitement protecteur alors que 6 patients seront protégés par un analogue du GnRh (Busere-line*) commencé 3 semaines avant la chimiothérapie. Dans le groupe protégé les taux sériques de LH, FSH et testostérone seront effondrés durant la phase pré-chimiothérapie. A l'arrêt le suivi sur 2 ans des taux de FSH et de la numération de spermatozoïdes ne met pas en évidence d'effet de protection par rapport au groupe non protégé.

e) Klingmuller (1993) [6] étudie l'effet de protection d'un autre analogue du GnRh (D Tryp-6-LHRH) chez 20 patients ayant une radiothérapie complémentaire (dose gonade 0,2Gy) pour séminome. 8 patients n'ayant pas de traitement protecteur serviront de contrôle. La radiothérapie ne débute qu'après 16 jours de traitement par l'analogue. Le suivi des patients sur 18 mois ne montre pas de différence entre les deux groupes qui retrouvent une concentration de sperme supérieure à 20 x 10⁶/ml au 18^e mois. On doit noter cependant une concentration en spermatozoïdes à 90 jours inférieure dans le groupe protégé (effet de la dépression gonadique induite par l'analogue du GnRh) et une concentration plus élevée dans ce même groupe à 180 jours traduisant peut-être un effet de protection (récupération plus précoce). Toutefois les auteurs concluent à l'absence de protection au cours de cet essai clinique.

2. Stéroïdes

Plusieurs protocoles de protection par les stéroïdes ont été utilisés chez l'animal. L'acétate de médroxy-progestérone associé à la testostérone a été un protocole particulièrement bien étudié chez l'animal et dont les effets protecteurs ont été démontré. Chez l'homme une seule étude a été rapportée à ce jour.

F'OSSA et al. 1988 [2] étudient 37 patients traités pour cancer du testicule. Ils réalisent chez 24 d'entre eux un traitement protecteur utilisant de l'acétate de médroxyprogestéro-

ne à forte dose (500 mg/j) lors de chimiothérapie complémentaire (VACA : Vincristine, Adriamycin, Cyclophosphamide, Actinomysine ; CVB : Cisplatine, Vinblastine et Bléomysine). Malheureusement le traitement protecteur débute le jour de la chimiothérapie et se finit le dernier jour de la chimiothérapie. Après la chimiothérapie certains patients auront une radiothérapie sans protection. Les analyses de contrôle seront faites entre 44 et 136 mois après la fin de la chimiothérapie. 17 patients sur les 24 protégés auront une FSH élevée. 14 patients feront un spermogramme de contrôle (10 sans analyse), 3 montreront une récupération de la spermatogénèse. Les auteurs concluent en l'absence de protection.

Meistrich [9] a utilisé de l'énanthate de Testostérone chez des patients recevant deux cycles de MOPP associé à une radiothérapie ou une autre chimiothérapie (CVPP/ABDIC). Il n'a pas noté d'effet protecteur.

DISCUSSION

Les études réalisées chez l'homme n'ont pas à ce jour mis en évidence un effet protecteur de la spermatogénèse. Plusieurs causes possibles de ces échecs doivent être évoqués :

- faible nombre de patients dans les séries avec très souvent l'absence de groupe homogène et l'absence de randomisation.
- durée de pré-traitement parfois insuffisante ou égale à zéro. Dans les protocoles utilisant les agonistes du GnRh la testostérone ne s'effondre qu'au quatorzième jour et certains patients échappent à la freination hypophysaire (testostéronémie normale à la fin du traitement).
- durée de suivi après la protection inadéquate avec souvent un nombre très important de perdus de vue.
- parfois absence de bases expérimentales chez l'animal.

Les mécanismes intimes de protection ne sont pas entièrement connus: mise au repos de la spermatogénèse avec notamment arrêt des divisions cellulaires, diminution du débit testiculaire et de l'oxygène intratissulaire, augmentation du pouvoir de réparation de l'ADN, des systèmes de protection comme le glutathion, augmentation du nombre de cellules souches ou de leur potentiel de récupération.

Toutefois plusieurs remarques s'imposent concernant les possibles mécanismes de cette protection :

- chez l'animal des protections ont pu être obtenues sans que l'on ait complètement bloqué la spermatogénèse [4].
- certains protocoles ont mis en évidence, chez l'animal, une protection, tant contre les effets de la chimiothérapie que de la radiothérapie [15], faisant évoquer ainsi des mécanismes communs comme, par exemple, une baisse de sensibilité des cellules souches.
- la protection obtenue chez le singe par de la FSH [14] prouve que l'arrêt des multiplications n'est pas forcément nécessaire où qu'il existe plusieurs mécanismes de protection différents

Quoi qu'il en soit une meilleure connaissance de la spermatogénèse chez l'homme et des mécanismes mis en jeu pour sa régulation ou pour sa modulation est nécessaire afin d'expliquer l'action des différents protocoles de protection.

PERSPECTIVES

Si l'association MPA-Testostérone est un des protocoles les mieux connus chez l'animal (contraception et protection), la non disponibilité de ces drogues à des posologies adaptées chez l'homme a été une des raisons ayant empêché la mise en place d'un projet de recherche multicentrique dans le cadre du réseau PROSPERM à ce jour.

Actuellement plusieurs pistes pourraient être explorées chez l'homme :

- les stéroïdes : androgène seul (mais attendre résultats détaillés de l'équipe de Meistrich), ou association de progestatif à grand pouvoir freinateur (autre que MPA), non évaluée chez l'animal, et de testostérone.
- les antagonistes du GnRh : contrairement aux analogues qui n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité contraceptive chez l'homme, les antagonistes semblent particulièrement efficaces pour inhiber la spermatogénèse chez l'homme [1, 13]. Leur utilisation comme moyen de protection doit être envisagée chez l'homme en débutant par l'antagoniste seul et en associant une supplémentation par testostérone 15 à 21 jours après le début du traitement ou en associant la testostérone dès le début. Quoiqu'il en soit, la supplémentation en testostérone est obligatoire pour la bonne santé du malade et éventuellement le pronostic de la maladie [3,11].
- l'hypothermie scrotale : les protocoles réalisés chez l'animal ont mis en évidence un considérable effet de protection contre les effets de la radiothérapie sur la spermatogénèse [17]. L'application d'une hypothermie scrotale par l'intermédiaire de sac de glace a déjà été réalisée chez l'homme par deux équipes, sans problème de tolérance [10,12]. Une étude préliminaire portant sur un nombre réduit de patients a débuté dans notre centre; ses résultats devraient permettre la mise en place d'un essai multicentrique de protection par l'hypothermie.
- la protection par utilisation de FSH pourrait s'avérer très intéressante à l'image de son efficacité chez le singe [14]. Par ailleurs l'utilisation de cette hormone semble dépourvue d'effets secondaires. Toutefois, l'absence de données concernant la descendance des animaux traités

par FSH lors de radiothérapies, alors que cette hormone va induire une multiplication des spermatogonies, ne permet pas actuellement de lever un doute sur la qualité des gamètes ainsi protégés et donc de proposer son utilisation chez l'homme.

Quelle que soit la méthode de protection utilisée elle devra être dénuée d'effets secondaires majeurs et le protocole devra répondre aux modalités suivantes :

- évaluation andrologique (clinique et biologique) et autoconservation de sperme avant tout traitement (CECOS).
- pré-traitement indispensable avant le début de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. La durée du traitement doit être la plus longue possible, celui-ci pouvant se faire au cours du bilan d'extension. Dans le cas de l'hypothermie, la durée du pré-traitement est minimale (durée de mise en hypothermie scrotale de l'ordre de 30 minutes).
- méthodologie des essais cliniques classiques : groupe protégé / groupe AA / non protégé ou placebo.
- suivi andrologique et spermologique régulier tous les 6 mois durant 5 ans minimum ou jusqu'à normalisation de deux spermogrammes réalisés à 6 mois d'intervalle.

Ces essais cliniques multicentriques ne peuvent être réalisés que dans des équipes pluridisciplinaires (oncologues, andrologues, biologistes, endocrinologues, urologues, physiciens et pharmacologues) particulièrement sensibilisées à cette problématique et après accord des patients préalablement informés des enjeux de la protection de la spermatogénèse.

En France le réseau de recherche clinique INSERM - PROSPERM constitue une structure adéquate pour la mise en place de tels essais.

Tableau 1: caractéristiques résumées des différentes études de protection réalisées chez l'homme.

	Diagnostic	Traitement oncologique	Traitement protecteur	Durée protection avant trait. oncologique	Durée protection après trait. oncologique	Suivi pendant le traitement	Conclusion	Remarques
Johnson 1985	1 lymphome 5 Hodgkin	polychimioth. MOPP-CHOP + - radiothérap.	Analogue GnRh	3 à 10 jours	> jours	35 à 84 semaines	-	effet secondaire impuissance
Waxman 1987	Hodgkin 10 contrôlés 20 protégés	polychimioth. MVPP-ChVPP	Analogue GnRh	7 jours	3 jours	1 à 3 ans	-	
Fossa 1988	Cancer testicule 24 protégés 13 non protégés	chimiothérapie VACA PVB	Acétate de Médroxy- progestérone	0	0	3,5 à 11 ans	-	très nombreux perdus de vue
Krause 1989	11 Hodgkin 2 lymphome 6 testicule	polychimioth. MOPP-ABVD + - radiothérap.	Analogue du GnRh	0 à 43 jours	0 à 16 jours	6 mois	-	traitement protecteur parfois arrêté avant. Nombreuses données manquent suivi très bref
Kreuser 1990	testicule 6 protégés 8 contrôlés	polychimioth. PVB	Analogue du GnRh	21 jours		24 mois	-	
Klingmuller 1993	testicule 20 protégés 8 contrôlés	radiothérapie	Analogue du GnRh	16 jours	?	18 mois	-	Récupération plus précoce dans groupe protégé
Meistrich 1993		MOPP ± radiothérapie CVPP/ABDIC	Enanthate de testostérone	?	?	?	-	

Remerciements : Les auteurs expriment leur chaleureuse gratitude à P. Jégou, directeur du Réseau de Recherche Clinique INSEPM PRO-SPERM pour les discussions autour de ce thème, ainsi qu'à tous les membres actifs du réseau.

REFERENCES

1. BASTIAS M.C., KAMIJO H., PAVLOW S.N. : Sperm motion parameters after suppression of spermatogenesis with a GnRh antagonist plus testosterone supplementation. *Fertil. Steril.*1993, 59 : 1261-1265.
2. FOSSA S.D., KLEPP O., NORMAN N. : lack of gonadal protection by medroxyprogesterone acetate-induced transient medical castration during chemotherapy for testicular cancer. *Br. J. Urol.*, 1988, 62 (5) : 449-453.
3. HOLLARD D., SOTTO J.J., BERTHIER R. et al. : High rate of long-term survivals in AML treated by chemotherapy and androgenotherapy. *Cancer*, 1980, 45 : 1540-1548.
4. JEGOU B., VELEZ DE LA CALLE and BAUCHE F. : Protective effect of medroxyprogestérone acetate plus testostérone against radiation induced damage to the productive function of male rats and their offspring. *Proc. Natl. Acad. Sci.*1991, 88 : 8710-8714.
5. JOHNSON D.H., LINDE R., HAINSWORTH J.D. et al. : Effect of a Luteinizing Hormone Releasing Hormone agonist given du ring combination chemotherapy on post-therapy fertility in male patients with lymphoma : preliminary observations. *Blood*, 1985, 65, 4 : 832-836.
6. KLINGMULLER D. : Protection of radiation-induced gonadal failure by D-try-6LHRH ; in : Klingmuller D., Wildt E. (Eds) : GnRH-analogues in therapy. Thieme Verlag, Stuttgart,1993.
7. KRAUSE W. And PFLUGER K.H. : Treatment with the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin to protects spermatogenesis against cytotoxic treatment in young men. *Andrologia*,1989, 21 (3) : 265-270.
8. KREUSER E.D., HETZEL W.D., HARTMANN R., PFEIFFER E.F.: Reproductive toxicity with and without LHRHA administration during adjuvant chemotherapy in patients with germ cell tumors. *Horm. Metab. Res.* 1990, 22 : 494-498.
9. MEISTRICH M. : Mecanismes de la protection gonadique par les hormones. Communication à la table ronde organisée par le groupe PROSPERM : la protection gonadique: de l'expérimentation animale à la clinique. Paris 17 mars 1993.
10. MULCAHY J.J. : Scrotal hypothermia and the infertile men. *J. Urol.* 1984, 132 : 469-470.
11. PAVLIDIS N. NIKOLAOU N., TOLIS Ch. et al. : is androgen substitution necessary in hypogonadal patients when they are treated with chemotherapy for malignant diseases. *Med. Pediat. Oncol.* 1989, 17 : 222-226.
12. ROBINSON D., ROCK J. : Controle of human spermatogenesis by induced changes of intrascrotal temperature. *JAMA*,1968, 204, 4 : 80-87.
13. TOM L., BHASIN S. SALAMEH W. et al. : Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-glu GnRh antagonist and testostérone enanthate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*1992, 75 : 476-483.
14. VAN ALPHEN M.M.A., VAN DE KANT H.J.G., DE ROOIJ D.G. : Protection from radiation-induced damage of spermatogenesis in the rhesus monkey (*Macaca mulata*) by FSH. *Cancer Res.*1989, 49 : 53.
15. VELEZ de la CALLE J.F., BAUCHE F., JEGOU B. : Protection de la fertilité male lors des traitements anticancéreux: l'expérience animale. *Prog. Urol.*, 1992, 2 : 110-112.
16. VELEZ de la CALLE J.F., BEN HASSEL M., JEGOU B. : Protection gonadique contre les effets iatrogènes des traitements anticancéreux : données expérimentales. *Andrologie*,1995, ce numéro.
17. VELEZ de la CALLE J.F., BEN HASSEL M., JEGOU B. : Hypothermia protects rat spermatogenesis against a sterilizing dose of gamma rays. 85 th Annual Meeting of the Am. Ass. Cancer. Res. San Francisco : 1994, April 10-13.
18. WAXMAN J.H., AHMED R., SMITH D. et al. : Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1987, 19 : 159.

ABSTRACT

Protection of the testis against side effects of cancer therapy : clinical trials

L. BUJAN, R. MIEUSSET

The damage effects of cytotoxic chemotherapy or radiotherapy were particularly important on spermatogenesis and fertility of young patients who were treated for cancer. The cryopreservation of semen is obligatory in these patients before starting therapy. In animals several protocols have been

tried to protect the testis against chemotherapy and radiotherapy with positive results. In men, seven clinical trials have been done to preserve the testis by means of hormonal treatment. Five used GnRh agonist, one medroxyprogesterone acetate and the last one testosterone enanthate. These patients were treated with chemotherapy or/and radiotherapy. None of these clinical trials had any protective

effect on testis function. The results of these studies, and the reasons of this failure are discussed, and, based on animals experiments and recent drogues availability new protocols of spermatogenesis preservation are suggested such as use of steroids, GnRh antagonist or testis hypothermia.

Key words : gonadal toxicity, chemotherapy, radiotherapy, testis protection, man, spermatogenesis, fertility.