

Prévention des risques d'infertilité liés aux traitements antitumoraux dans le cancer du testicule

J. AUGER, J.M. KUNTSMANN, F. CZYGLIK ET P. JOUANNET

CECOS Paris Cochin, Laboratoire de Biologie de la Reproduction, Groupe Hospitalier Cochin Saint Vincent de Paul La Roche Guyon et Groupe d'Etude de la Fertilité Humaine (GREFH) Université Paris V

RÉSUMÉ

Au cours de ces dernières années, les progrès de la thérapeutique anticancéreuse ont permis d'obtenir la rémission d'un nombre croissant de cancers. Cependant, lorsque le cancer atteint des hommes jeunes, les traitements utilisés entraînent dans la majorité des cas une stérilité temporaire ou définitive sans que l'on dispose à ce jour de moyens pour la prédire. Ce problème se pose de façon aiguë dans le cas du cancer du testicule devenu le cancer le plus fréquent chez l'homme jeune en âge de procréer car la production et la qualité du sperme est déjà faible avant tout traitement. Une mesure préventive avant tout traitement consiste à effectuer une cryoconservation du sperme. Le présent article essentiellement basé sur des données accumulées durant les 25 dernières années au CECOS Paris Cochin fait le point sur les modalités et l'intérêt clinique de cette procédure. Les résultats récents de l'utilisation des spermés conservés en AMP sont favorables : grâce aux nouvelles possibilités offertes par la fécondation *in vitro*, et la fécondation assistée par microinjection intraovocytaire de spermatozoïde (ICSI), un nombre croissant de grossesses a pu être obtenu y compris avec des spermés de très faible qualité. A la lumière de ces résultats, l'intérêt clinique de la cryoconservation du sperme d'hommes atteints d'un cancer du testicule est démontré: celle-ci demeure le moyen le plus sûr de permettre une paternité future.

Mots clés : *Cancer du testicule, conservation de sperme, thérapeutique antitumorale, assistance médicale à la procréation*

I. INTRODUCTION

Le cancer du testicule représente environ 1% de l'ensemble des cancers masculins. L'incidence annuelle dépasse rarement 5 pour 100 000 et la probabilité de développer ce type de cancer au cours de la vie se situe entre 0,2 et 0,4%. Cependant, son incidence a augmenté de manière significative depuis trente ans et plus dans les populations blanches au point de devenir le cancer le plus fréquent parmi tous les cancers pouvant affecter l'homme entre 20 et 40 ans [2]. Les taux de mortalité ont quant à eux notablement chuté au cours des 25 dernières années; ils se situent actuellement autour de 10-15% et parmi tous les cas, incluant les stades avec métastases, le taux de guérison est supérieur à 80% [2]. Classiquement, les tumeurs séminomateuses bénéficient de traitement par radiothérapie alors que les tumeurs non séminomateuses sont traitées par polychimiothérapie incluant notamment le cisplatine depuis la fin des années 1970. Dès lors que les progrès des traitements anticancéreux permettent d'obtenir un nombre croissant de guérisons, en particulier chez l'homme jeune, se pose la question majeure de la qualité de vie après traitement incluant dans ce cas au tout premier plan, la possibilité de mener à bien un projet parental. Il faut noter que le pic majeur de l'âge au moment du diagnostic des tumeurs testiculaires se situe autour de 30 ans (intervalle 25-55 ans pour les séminomes, 20-34 pour les tumeurs non séminomateuses). La plupart des modalités thérapeutiques anticancéreuses ont

un risque de forte toxicité gonadique responsable de stérilités temporaires ou définitives [8]. Les traitements appliqués dans le cas du cancer du testicule n'échappent pas à cette règle même s'il est généralement admis qu'ils présentent une moindre toxicité reproductive que d'autres protocoles de traitements anticancéreux. Il n'en reste pas moins qu'il est actuellement impossible de prédire pour un malade donné ses chances de récupération d'une spermatogénèse et s'il récupère, le délai de récupération.

II. LES RISQUES LIES AUX TRAITEMENTS PAR CHIMIO ET/OU RADIOTHERAPIE

L'atteinte de la spermatogénèse est très variable d'un patient à l'autre mais dépend aussi de la nature, des doses et du rythme du traitement [8]. Les traitements anticancéreux peuvent retentir sur la fonction de reproduction de deux manières : ils peuvent être responsables d'une inhibition de la spermatogénèse qui diminue la fertilité mais aussi avoir des conséquences au niveau de la descendance en cas de récupération comme cela a pu être démontré chez l'animal [1] même si les résultats partiels connus dans l'espèce humaine sont rassurants [13, 31]. Bien qu'il soit difficile d'assurer un suivi systématique des patients, les données acquises depuis plus de 25 ans au CECOS Paris-Cochin confirment celles de la littérature [24].

Selon les données du CECOS Paris-Cochin, après traitement des tumeurs non séminomateuses par une polychimiothérapie basée principalement sur l'utilisation du cisplatine (type VBP par exemple, Vinblastine, Bléomycine et Cisplatine), un peu plus de la moitié des patients présentent une azoospermie dans l'année suivant l'arrêt du traitement, mais la récupération de la spermatogénèse concerne la très grande majorité (85-90%) des patients au-delà de 5 ans (Figure 1A). Pour la plupart des auteurs, l'azoospermie semble constante dans la première année suivant la radiothérapie pour séminome [8] et il existe ensuite des possibilités de restauration variables selon les études [27, 30]. Les résultats acquis au CECOS Paris-Cochin sont moins pessimistes. Dans la

première année après arrêt du traitement, 75 % environ des patients présentent une azoospermie alors qu'ensuite ce pourcentage diminue sans cependant s'annuler complètement: 5 à 10% des patients présentent encore une azoospermie 5 ans après l'arrêt du traitement (Figure 1B).

Selon les deux modalités de traitement, chimiothérapie ou radiothérapie, il existe plusieurs facteurs pouvant moduler la reprise de la spermatogénèse: tout d'abord, la dose totale reçue qu'il s'agisse d'agents pharmacologiques ou de rayonnements [7, 12, 20, 29] mais aussi probablement la qualité de la spermatogénèse avant traitement ou encore l'état général du patient au moment du traitement. Lorsqu'il existe une reprise de la spermatogénèse, il y a une corrélation positive très significative entre le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat mesuré aux contrôles 1 an, 2 ans et 3 ans après l'arrêt du traitement et cette caractéristique avant tout traitement [J. Auger, données personnelles].

Au total, les chances de récupération de la spermatogénèse après traitement chimio- ou radiothérapeutique dans le cancer du testicule sont statistiquement assez bonnes mais il est impossible d'établir un pronostic sur les chances de récupération et le délai de récupération au plan individuel.

III. STRATEGIES POSSIBLES POUR TENTER D'EVITER OU CONTOURNER LA TOXICITE TESTICULAIRE

Il existe théoriquement trois stratégies possibles pour éviter ou contourner la toxicité testiculaire des traitements anticancéreux par chimiothérapie:

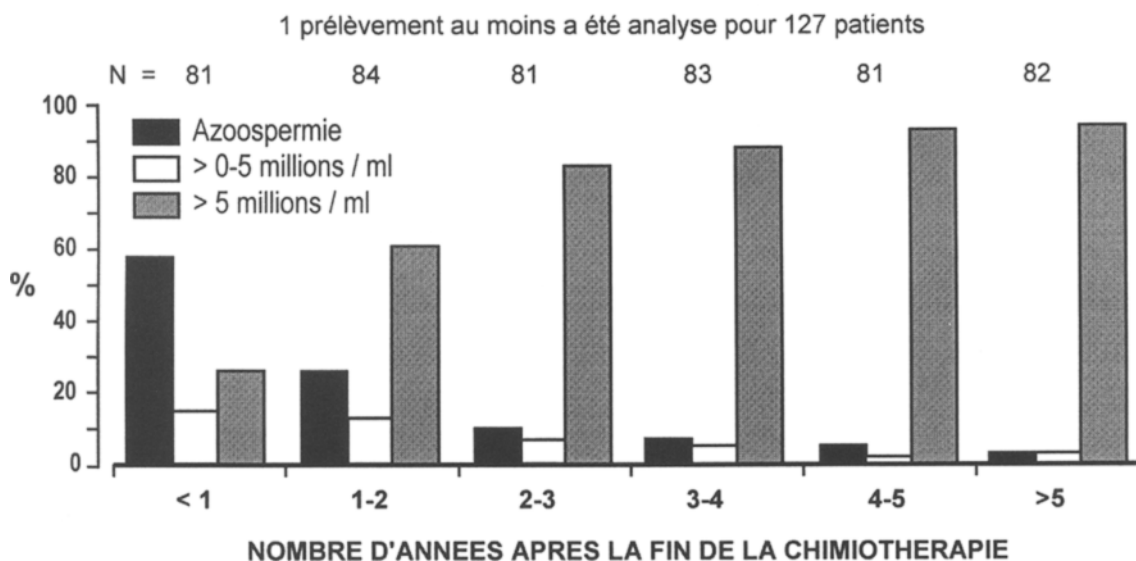
Développer des agents pharmacologiques antitumoraux ne présentant pas ou très peu de toxicité gonadique

Protéger la spermatogénèse pendant le traitement

Pratiquer une autoconservation de sperme avant l'instauration de tout traitement

Si de nouvelles thérapies anticancéreuses moins gonadotoxiques sont apparues au cours des vingt cinq dernières années (protocole

A. Après chimiothérapie pour tumeur non séminomateuse



B. Après radiothérapie pour tumeur séminomateuse

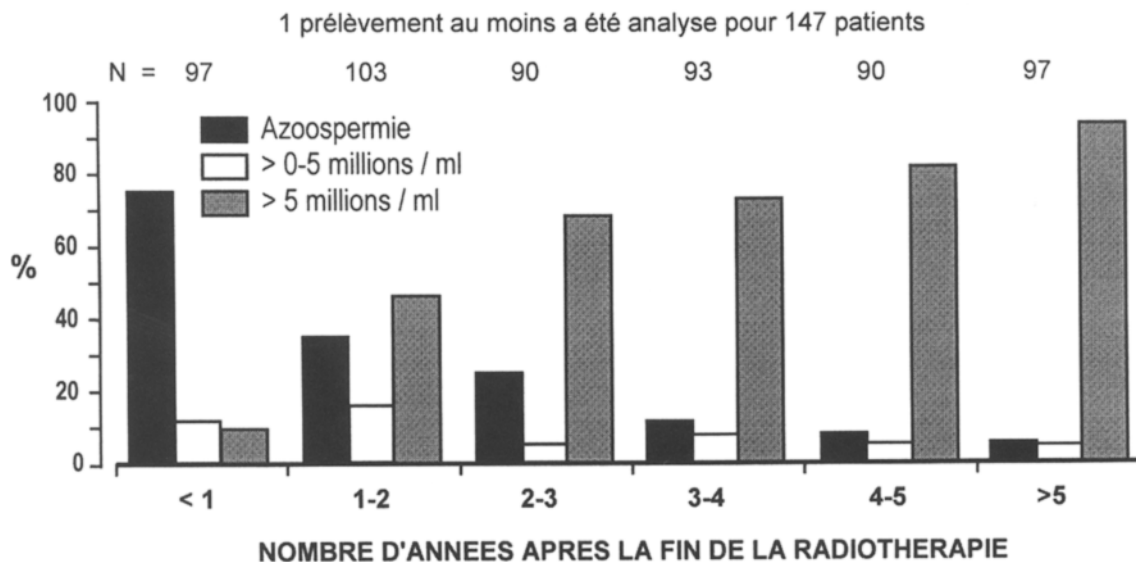


Figure 1 A-B. Concentration spermatique lors des spermogrammes de contrôle post-traitement (données CECOS Paris Cochin)

A. Après chimiothérapie pour tumeur non séminomateuse

B. Après radiothérapie pour tumeur séminomateuse

ABVD vs protocole MOPP dans la maladie de Hodgkin, par exemple), il n'y a pas eu de modifications radicales des traitements dans le cadre du cancer du testicule. Plus généralement, l'arrêt de l'utilisation des agents les plus cytotoxiques et leur remplacement par d'autres médicaments, ainsi que la réduction des doses administrées, ne conduit qu'à des progrès très lents et aléatoires dans le bénéfice rémission / diminution des effets secondaires majeurs.

L'utilisation d'agents protecteurs a fait l'objet d'études expérimentales avec des résultats pour l'instant très contrastés. Le Tableau 1 résume les résultats de plusieurs des études faites dans les années 90. De tous les traitements testés à ce jour (antioxydants, analogues de la GnRH, FSH, stéroïdes,...), ceux reposant sur l'usage de stéroïdes, d'agonistes ou d'antagonistes de la GnRH ont fait l'objet de la majorité des études aussi bien chez l'homme (surtout dans un but de contraception), que chez l'animal (contraception et protection) [32]. Il est actuellement impossible d'aboutir à une

conclusion définitive sur leur intérêt du fait de biais dans la conception de la plupart des études. Aussi, bien que cette approche demeure une voie de recherche très sérieuse, il n'existe pas de traitement testé expérimentalement pouvant faire actuellement l'objet d'un transfert chez l'homme.

Pour ce qui est de la radiothérapie, sans protection, une azoospermie s'installe à partir de 80cGy en dose unique avec destruction de l'épithélium séminifère [20]. En règle, les irradiations thérapeutiques ne sont pas délivrées en dose unique mais selon un protocole fractionné afin d'obtenir un effet différentiel entre tissu sain et tissu tumoral. Cependant, plusieurs études ont montré qu'à dose égale ces irradiations fractionnées étaient à l'origine de lésions germinales testiculaires plus importantes et plus durables que les irradiations en dose unique [20]. Enfin, les doses apportées par le rayonnement diffusé sont loin d'être négligeables car même si le testicule controlatéral peut être protégé mécaniquement à l'aide d'un écran protecteur, il est établi que la dose reçue

Tableau 1. Essais de protection de la spermatogénèse chez l'animal

Traitement antitumoral	Traitement protecteur	Protection de la spermatogénèse	Références
<i>Chez le rat :</i>			
Procarbazine	oestradiol	-	[22]
Procarbazine	agoniste GnRH	+	[33]
Procarbazine	testostérone, oestradiol + testostérone	+	[21]
Rayons X	testostérone, oestradiol + testostérone	+	[17]
Doxorubicine	agoniste LHRH	+	[18]
Rayons X	médorxyprogestérone + testostérone	potentialisation des dommages	[10]
<i>Chez la souris :</i>			
Cisplatine	analogue GnRH	-	[23]
Radionucléides (I ¹²⁵ dU - HI ¹²⁵ PDM - Po ²¹⁰ citrate)	vitamine A - huile de soja	+	[14]
Rayons X	antagoniste GnRH + antiandrogène	-	[15]
Rayons γ	aspartate de zinc	+	[16]

au testicule n'est jamais nulle même pour des irradiations très distantes de celui-ci. Ces observations prennent d'autant plus de sens dans le cas du cancer du testicule où les rayonnements sont centrés sur la zone génitale avec la notion que la spermatogénèse est très souvent notablement diminuée avant tout traitement [25]. En cas de radiothérapie, la spermatogénèse pourrait théoriquement être protégée par différents moyens, comme une hypothermie testiculaire induite [3], par exemple, mais, leur efficacité reste à être démontrée.

Finalement, la conservation de sperme est encore aujourd'hui la mesure la plus sûre car elle permet de contourner la toxicité testiculaire des traitements chimio et /ou radiothérapeutiques offrant ainsi la possibilité de préserver le potentiel reproductif des patients atteints de cancer.

Certes, les altérations du sperme fréquemment observées chez les patients cancéreux ont conduit à discuter l'efficacité de l'autoconservation du sperme mais la mise au point de nouvelles techniques de procréation médicalement assistée ne nécessitant qu'un très petit nombre de spermatozoïdes donne un nouvel intérêt à cette pratique.

IV. ACTIVITÉ D'AUTOCONSERVATION DE SPERME POUR CANCER DU TESTICULE EN FRANCE

En France, l'autoconservation de sperme avant traitement chimio et/ou radio-thérapeutique a pris un essor particulièrement important du fait de la mise en place, entre 1973 et 1980, du réseau national des centres d'étude et de conservation des oeufs et du sperme humains (CECOS). Le nombre de demandes d'autoconservation avant traitement à risque stérilisant pour cancer du testicule est en augmentation constante depuis 1973. Cette augmentation a été constatée également pour les autres pathologies devant bénéficier de traitements antitumoraux ou immunosuppresseurs à risque stérilisant mais seulement pendant la période 1973-80 pour la plupart d'entre elles, évoquant plutôt un effet de la généralisation de la pratique de l'autoconservation plutôt qu'une augmentation de la fréquence de ces

pathologies. Si l'on compare depuis le début des années 1980 le nombre de demandes annuelles faites pour cancer du testicule et maladie de Hodgkin, représentant à elles seules 75% des indications d'autoconservation de sperme, on observe une constance des demandes pour la maladie de Hodgkin alors que la demande est en perpétuelle augmentation pour le cancer du testicule. Sur l'ensemble des CECOS entre 1990 et 1998 le nombre de demandes d'autoconservation pour cancer du testicule a été multiplié par 2,3 (711 demandes en 1998 vs 299 demandes en 1990). Cette observation faite également au niveau de chaque centre suggère un possible lien avec l'augmentation en France de l'incidence du cancer du testicule [11] comme cela est établi dans de nombreux pays développés, l'augmentation d'incidence en France n'étant établie que dans les quelques départements où existe un registre du cancer [4].

V. ORGANISATION ET METHODES

Il est impératif que la conservation de sperme soit entreprise avant le début de tout traitement chimio et/ou radiothérapeutique [19]. Notre expérience indique que la mobilité des spermatozoïdes dans le prélèvement natif et après dégel est significativement meilleure lorsqu'il s'agit de prélèvements réalisés avant l'orchidectomie amenant donc à recommander cette pratique si cela est possible. La technique de congélation du sperme fractionné en paillettes de 0,25 ml après dilution avec un cryoprotecteur et descente thermique dans les vapeurs d'azote est simple mais elle retentit sur la qualité des spermatozoïdes essentiellement par une perte de leur mobilité. Cette baisse peut être évaluée par un indice: le pourcentage de récupération, égal au rapport de la mobilité après décongélation sur la mobilité initiale. La valeur de cet indice est en fait très variable et dépend en grande partie de la qualité initiale du sperme [9]. Un autre indice utilisé en routine pour la stratégie d'utilisation des paillettes est le nombre total de spermatozoïdes mobiles par paillette après dégel ou NSMP (voir plus loin). On s'efforcera d'obtenir au moins deux prélèvements à quelques jours d'intervalle afin d'optimiser les chances de

grossesse(s) ultérieure(s). L'autoconservation de sperme fait l'objet d'un contrat entre le patient et le CECOS selon les réglementations en vigueur. Le CECOS contacte chaque année les patients pour connaître leur souhait quant à la poursuite de la conservation de leur sperme. Bien entendu celui-ci est principalement dépendant du délai écoulé depuis l'arrêt du traitement avec la notion d'une récupération ou non de la spermatogénèse. Il n'existe aucune limite de durée de la conservation.

VI. MOTIFS D'ECHEC DE L'AUTOCONSERVATION

Le sperme des patients avec un cancer du testicule est globalement altéré si on le compare à celui d'hommes féconds (Tableau 2). Les altérations de la qualité initiale du sperme risquent donc de compromettre les possibilités de congélation et ce d'autant plus qu'à qualité égale les spermatozoïdes de sujets malades tolèrent moins bien la congélation que des spermatozoïdes de donneurs féconds [5]. En moyenne, la toléran-

ce à la congélation du sperme de patients atteints de cancer du testicule est beaucoup plus faible que celle de spermatozoïdes d'hommes féconds (Tableau 2). Selon les données du CECOS Paris-Cochin durant la période 1975-1995, la conservation de sperme n'a été possible que dans 1 cas sur 5: 4,7% d'échecs de recueil du sperme, 6,2% d'azoospermie, 8,2% de prélèvements non conservés du fait d'anomalies majeures observées sur le sperme frais (oligozoospermie très sévère ou nécrozoospermie ou akinétozoospermie, par exemple). Il faut cependant noter qu'avec l'avènement de la fécondation *in vitro*, plus encore de la microinjection intraovocytaire ne nécessitant que quelques spermatozoïdes mobiles, de nombreux prélèvements autrefois jugés comme non congelables ou non conservables sont aujourd'hui congelés et conservés. Les critères de conservation doivent donc être révisés [28] et la tendance actuelle est de conserver les spermatozoïdes chaque fois qu'il existe des spermatozoïdes mobiles (ou même simplement vivants) avant congélation.

Tableau 2. Qualité du sperme chez les hommes présentant un cancer du testicule en comparaison à des hommes féconds* (données CECOS Paris Cochin, période 1973-1995)

Caractéristiques	Moyenne (écart-type)	
	Patients n = 1386	Hommes féconds n = 1351
<i>Age (années)</i>	28,4 (5,8)	33,8 (6,2)
<i>Abstinence sexuelle (jours)</i>	10 (20)	5 (4)
Volume de l'éjaculat (ml)	3,9 (2,1)	3,8 (1,8)
Concentration ($\times 10^6$ spermatozoïdes/ml)	33 (46)**	99 (74)
Spermatozoïdes mobiles progressifs (%)	48 (21)	66 (12)
Spermatozoïdes morphologiquement normaux (%)	44 (19)	61 (13)
Spermatozoïdes mobiles progressifs après dégel, SMD (%)	21 (16)	40 (14)
Hommes (%) avec SMD > 30%	34,6	83,5

* hommes pères de famille, candidats au don de sperme, données du premier spermogramme;

** concentration mesurée dans 85% des cas après l'orchidectomie

VII. STRATEGIE D'UTILISATION DES SPERMES AUTOCONSERVES ET RESULTATS OBTENUS AVEC LES METHODES D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Le choix de la méthode d'utilisation dépendra du nombre total de spermatozoïdes mobiles par paillette (NSMP), du nombre de paillettes disponibles et du statut de fertilité de la partenaire: si le bilan gynécologique chez la partenaire est normal, si le NSMP est supérieur à 2 millions et si le nombre de paillettes est relativement important, de simples inséminations intracervicales (IIC) ou bien intrautérines (IIU) pourront être tentées dans un premier temps. Par contre, si la fertilité de la femme est réduite et/ou si le nombre de paillettes est réduit et/ou si leur qualité est médiocre, on aura intérêt à envisager d'emblée une fécondation *in vitro* (FIV), voire une technique de microinjection.

Environ 10 % des patients ayant un cancer du testicule dont le sperme a été congelé depuis 1973 dans notre CECOS ont utilisé leur sperme. Le Tableau 3 présente les résultats acquis par inséminations, fécondation *in vitro* et

microinjection intraocyttaire. Les taux de succès par insémination sont faibles mais ils dépendent du NSMP [6]. Par contre, les taux de succès par cycle en FIV sont plus élevés montrant l'intérêt de cette technique quand peu de paillettes sont disponibles ou quand leur qualité est médiocre.

Les résultats en ICSI sont très satisfaisants compte-tenu de la qualité des paillettes de sperme utilisées. Une analyse des résultats, car par cas, montre que des grossesses peuvent être obtenues avec un nombre très réduit de paillettes conservées et des spermatozoïdes de qualité très médiocre, considérés il y a peu de temps encore comme inutilisables (NSMP < 500.000 en FIV et <10.000 en microinjection). Elle indique aussi que des demandes d'utilisation du sperme peuvent être faites très précocement après l'arrêt du traitement et avant même que l'on ne sache si une récupération de la spermatogénèse s'opérera. A l'opposé, la conservation de sperme peut être faite chez de très jeunes adultes et, par voie de conséquence, les demandes d'utilisation des paillettes en AMP peuvent survenir très longtemps après le dépôt (jusqu'à plus de 20 ans dans notre expérience).

Tableau 3. Résultats globaux en AMP avec sperme autoconservé pour cancer du testicule (données CECOS Paris Cochin - 11/99)

	nombre de couples	nombre de cycles	nombre de grossesses	pdv*	taux de grossesses/ cycle	Taux de grossesses/ couple	Nombre d'enfants nés connus
IIC et IIU	74	407	14	19 (4,7%)	3,6 %	13,5 %	- 9 garçons - 3 filles
FIV	31	60	9	2 (3,3%)	15,5 %	29,0 %	- 6 garçons - 3 filles
ICSI	22	36	11	3 (8,3%)	33,3 %	45,5 %	- 1 garçon - 4 filles

* perdus de vue

CONCLUSION

En conclusion, les thérapies anticancéreuses actuelles font encore peser un risque certain sur le potentiel reproducteur des patients atteints de cancer du testicule: l'autoconservation du sperme est par conséquent une mesure préventive qui doit être tentée chaque fois que possible.

Les nouvelles possibilités thérapeutiques par AMP, notamment l'ICSI, ont révolutionné la prise en charge des projets parentaux des patients ayant subi un traitement les ayant stérilisés.

Les bons résultats globaux et plus spécifiquement ceux des fécondations *in vitro* assistées ou non se confirment de jour en jour et nous observons que les demandes d'utilisation des spermatozoïdes autoconservés tendent actuellement à augmenter. On retiendra également que la pratique de l'autoconservation de sperme a, en dehors de cet intérêt premier, un impact psychologique favorable chez de jeunes patients cancéreux: la perspective de filiation leur permettant de se projeter dans l'avenir en atténuant les angoisses de transformation corporelle liées à la maladie [26].

Les données récentes indiquant un nombre croissant de grossesses obtenues par l'utilisation des spermatozoïdes autoconservés en AMP, y compris pour des spermatozoïdes très médiocres démontrent la nécessité de la pratique de la conservation du sperme des hommes atteints de cancer du testicule: celle-ci demeure le moyen le plus sûr de leur permettre d'être pères une fois guéris.

REFERENCES

1. AUROUX M. R., DULIOUST E. M., NAWAR N. Y. et al. : Antimotile drugs in the male rat: behavioral abnormalities in the second generation. *J. Androl.*, 1988, 9 : 153-
2. BUETOW SA. : Epidemiology of testicular cancer. *Epid. Rev.*, 1995, 17 : 433-449.
3. BUJAN L., BACHAUD J.M., CHEVREAU C. et al. : Traitement du cancer du testicule et protection de la spermatogénèse. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1996, 24 : 596-602.
4. COLEMAN M.P., ESTEVE J., ARSLAN A., RENARD H. : Trends in cancer incidence and mortality. International Agency for Research on Cancer. IARC scientific publications, 1993, 121 : 521-542.
5. CZYGLIK F., AUGER J., ALBERT M., DAVID G. : L'autoconservation du sperme avant thérapeutique stérilisante. *Nouv. Presse Med.*, 1982, 11 : 2749-2752.
6. CZYGLIK F., KUNTSMANN J. M., JOUANNET P. : Autoconservation du sperme et préservation de la fertilité des hommes stérilisés. In : Englert Y., Guérin J.F., Jouannet P. eds. Stérilité masculine et procréation médicalement assistée. Paris, Doin, 1989 113-
7. DAMEWOOD M. D., GROCHOW L. B. : Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. *Fertil. Steril.*, 1986, 45 : 443-
8. DAVID G., CZYGLIK F. : Les risques radiothérapeutiques et chimiothérapeutiques à l'égard de la fonction de reproduction. In : Tubiana M. et Chassagne D. eds. Les risques de la radiothérapie et de la chimiothérapie en oncologie. Paris, Masson, 1985 : 98-
9. DAVID G., CZYGLIK F. : Tolérance à la congélation du sperme humain en fonction de la qualité initiale du sperme. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1977, 6 : 601-
10. ES SLAMI S., CHARCELLAY S., PINON-LATAILLADE G., SOUFIR J.C. : Short term pretreatment with medroxyprogesterone and testosterone may potentiate irradiation damage to spermatogenesis in rats. *Cancer*, 1999, 15 : 1313-1322.
11. FEDERATION CECOS, JOUANNET P., AUGER J. : L'incidence du cancer du testicule augmente-t-elle en France ? *Nouv. Presse Med.*, 1995, 24 : 1133.
12. FOSSA S. D., AABYHOLM T., VESPESTAD S., NORMAN N., OUS S. : Semen quality after treatment for testicular cancer. *Europ. Urol.* 1993, 23 : 172-176.
13. FRIED P., STEINFELD R., CASILETH B., STEINFELD A. : Incidence of developmental handicaps among offspring of men treated for testicular seminoma. *Int. J. Androl.*, 1987, 10 : 385-
14. HARAPANHALLI R.S., NARRA V.R., YAGHMAI et al. : Vitamins as radioprotectors in vivo. II. Protection by vitamin A and soybean oil against radiation damage caused by internal radionuclides. *Radiat. Res.*, 1994, 139 : 115-122.
15. KANGASNIEMI M., DODGE K., PEMBERTON A.E. et al. : Suppression of mouse spermatogenesis by a gonadotropin-releasing hormone antagonist and antiandrogen: failure to protect against radiation-induced gonadal damage. *Endocrinology*, 1996, 137 : 949-955.
16. KRISHNAMURTHY H., JAGETIA G.C., JYOTHI P. : Radioprotective effect of zinc aspartate on mouse spermatogenesis: a flow cytometric evaluation. *Mutat. Res.*, 1998, 401 : 111-120.
17. KURDOGLU B., WILSON G., PARCHURI N., MEISTRICH M.L. : Protection from radiation-induced

- damage to spermatogenesis by hormone treatment. *Radiat. Res.*, 1994, 139 : 97-102.
18. MANABE F., TAKESHIMA H., AKAZA H. : Protecting spermatogenesis from damage induced by doxorubicin using the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuporelin: an image analysis study of a rat experimental model. *Cancer*, 1997, 7:1014-1021.
 19. MEISTRICH M. L. : Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. *Hum. Reprod.*, 1993, 8 : 8-
 20. MEISTRICH M.L., VAN BEEK M.E. : Radiation sensitivity of the human testis. *Advances Radiat. Biol.*, 1990, 14 : 227-268.
 21. MEISTRICH M.L., WILSON G., YE W.S. et al. : Relationship among hormonal treatments, suppression of spermatogenesis, and testicular protection from chemotherapy-induced damage. *Endocrinology*, 1996, 137 : 3823-3831.
 22. MORRIS I.D., BARDIN C.W., GUNSALUS G., WARD J.A. : Prolonged suppression of spermatogenesis by oestrogen does not preserve the seminiferous epithelium in procarbazine-treated rats. *Int. J. Androl.*, 1990, 13 : 180-189.
 23. NONOMURA M, OKADA K, HIDA S, YOSHIDA O. : Does a gonadotropin-releasing hormone analogue prevent cisplatin-induced spermatogenetic impairment ? An experimental study in the mouse. *Urol. Res.*, 1991, 19 : 135-140.
 24. OATES R. D., SARAZEN A. A., KRANE R. J. : Preservation of fertility in patients with testicular carcinoma. *World J. Urol.*, 1992, 10 : 52-
 25. PETERSEN P.M., SKAKKEBAEK N.E., VISTISEN K. et al. : Semen quality and reproductive hormones before orchidectomy in men with testicular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17 : 941-947.
 26. REVIDI P. : Aspects psychologiques de l'autoconservation du sperme dans les maladies graves. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1989, 17 : 623-
 27. ROWLEY M. J., LEACE D. R., WARNER G. A., HELLER C. G. : Effect of graded doses of ionizing radiation on human testis. *Radiat. Res.*, 1974, 59 : 665-
 28. SANGER W. G., OLSON J. H., SHERMAN J. K. : Semen cryobanking for men with cancer - criteria change. *Fertil. Steril.*, 1992, 58 : 1024-
 29. STEPHENSON W.T., POIRIER S.M., RUBIN L., EINHORN L.H. : Evaluation of reproductive capacity in germ cell tumor patients following treatment with cisplatin, etoposide and bleomycin. *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13 : 2278-2280.
 30. TRACHIL J. V., JEWELL M. A. S., RIDER W. D. : The effects of cancer and cancer therapy on male fertility. *J. Urol.*, 1981, 126 : 141-
 31. VAN DER KOLK B. M., MULDER N. H., MANTINGH A. et al. : Children born after their fathers had been treated with chemotherapy for testicular cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. & Reprod. Biol.*, 1990, 34 : 167-
 32. VELEZ DE LA CALLE J. F., BAUCHE F., JEGOU B. : Protection de la fertilité mâle lors des traitements anticancéreux : l'expérience animale *Prog. Urol.*, 1992, 2 : 1-
 33. WARD J.A., ROBINSON J., FURR B.J. et al. : Protection of spermatogenesis in rats from the cytotoxic procarbazine by the depot formulation of Zoladex, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Cancer Res.*, 1990, 568-574.

ABSTRACT

Semen cryopreservation in patients with testicular cancer before antitumoral therapy: Results of a 25 years experience at CECOS Paris Cochin

J. AUGER, J.M. KUNTSMANN, F. CZYGLIK ET P. JOUANNET

In recent years, chemo- and radiotherapy for cancer patients have become increasingly successful, and sustained remissions have been achieved. However in young men, most of the current therapies still presently induce temporary or permanent infertility without any means of prediction. This is also true in the case of testicular cancer which is now the most frequent cancer in young adults males. Moreover, this problem is particularly crucial in patients with a testicular cancer since they have a poor semen quality before any antitumoral therapy. The present paper largely based on data accumulated over 25 years at CECOS Paris Cochin reviews the modalities and clinical usefulness of semen cryopreservation in young men with testicular cancer. Recent use of cryopreserved semen samples through ART has provided a growing number of pregnancies. These new data strongly demonstrate that semen cryopreservation should be offered to all men diagnosed with a testicular cancer since it provides the only reasonable chance of establishing a pregnancy after therapy.

Key words: *Testicular cancer, semen cryopreservation, antitumoral therapy, assisted reproductive technologies.*