

Autoconservation de sperme avant traitement anti-cancéreux

A. MANSAT

Laboratoire de spermologie - CECOS Midi-Pyrénées, Hôpital La Grave, place Lange CHU
Toulouse, 31052 Toulouse cedex

RESUME

L'autoconservation de sperme reste encore aujourd'hui le moyen le plus efficace de préservation de la fertilité avant traitement anti-cancéreux chez un sujet jeune. L'altération de la qualité initiale du sperme est plus marquée dans le cancer du testicule que dans la maladie de Hodgkin. Les résultats de la congélation dépendent de la qualité initiale du sperme mais les progrès des techniques d'A.M.P ont élargi les possibilités d'utilisation du sperme congelé. L'impact psychologique de l'autoconservation est très positif ; elle doit être proposée même si la qualité du sperme n'est pas optimale.

Mots-clés : autoconservation de sperme, cancer testicule, maladie de Hodgkin, chimiothérapie, radiothérapie, fertilité.

L'amélioration du pronostic des cancers et l'allongement de l'espérance de vie soulèvent le problème de la fertilité ultérieure devant tout sujet en âge de procréer recevant un traitement anti-cancéreux. En effet la plupart de ces traitements ont un risque de forte toxicité gonadique responsable de stérilités temporaires ou définitives [6, 9, 12-14]. Alors que des études sont en cours sur d'autres moyens de protection de la spermatogénèse [20], la conservation de sperme reste encore une mesure appropriée à la préservation du potentiel de fertilité. Ses applications se sont

élargies ces dernières années du fait des progrès techniques de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

INDICATIONS

Les demandes d'autoconservation avant traitement stérilisant sont en augmentation en France depuis 1980 dans l'ensemble des C.E.C.O.S., de l'ordre de 800 par an en 1980 elles étaient de 1232 en 1993.

Sur les 5471 demandes répertoriées entre 1973 et 1988 les indications les plus fréquentes sont le cancer du testicule et la maladie de Hodgkin qui représentent respectivement 35% des demandes. Les autres indications représentent un groupe hétérogène constitué d'affections malignes diverses (leucose, lymphome non hodgkinien, mélanome, sarcome) et de maladies nécessitant un traitement immunosuppresseur (sclérose en plaque, maladie de Behcet).

Sur les 187 demandes d'autoconservation avant traitement faites au C.E.C.O.S Midi-Pyrénées entre 1979 et 1994 nous retrouvons la même répartition des indications.

CARACTERISTIQUES INITIALES DU SPERME

L'un des mérites de l'autoconservation du sperme a été de permettre de mettre en évidence des altérations de la spermatogénèse liées à la pathologie.

De nombreux auteurs ont constaté que le sperme des jeunes cancéreux était souvent altéré [10, 8, 18, 1].

L'atteinte initiale du sperme est nettement plus importante dans le cancer du testicule que dans la maladie de Hodgkin [10].

Dans une étude rétrospective réalisée au C.E.C.O.S Midi-Pyrénées entre 1987 et 1991 nous avons comparé les caractéristiques du sperme des patients atteints de Cancer du testicule ou de maladie hématologique à celles d'un groupe témoin constitué de donneurs ou de candidats à une vasectomie, s'étant présentés au C.E.C.O.S pendant cette même période (Tableau 1).

Il existe des différences significatives entre les patients et les témoins pour la numération, la mobilité et les formes normales abaissées dans le groupe des patients. On constate par ailleurs un

abaissement significatif de la numération des spermatozoïdes dans le cancer du testicule par rapport aux maladies hématologiques.

Lorsque on étudie la proportion des azoospermies et des oligospermies dans les deux groupes de patients (Tableau 2) les azoospermies sont observées dans les mêmes proportions dans les cancers du testicule et les maladies hématologiques mais l'atteinte de la numération est plus sévère en cas de tumeur testiculaire : 15% des sujets ont une numération < à $5 \times 10^6/\text{ml}$ contre 6% dans les maladies hématologiques et les témoins.

De même, les oligospermies < $20 \times 10^6/\text{ml}$ sont beaucoup plus fréquentes chez les patients porteurs de tumeur du testicule.

Les altérations du sperme dans les tumeurs testiculaires avant tout traitement ont été attribuées à plusieurs facteurs :

Tableau 1 : Comparaison de la qualité initiale du sperme chez les patients et chez un groupe de témoins - CECOS Midi-Pyrénées - Toulouse - 1987-1991.

	VOL (ml)	NUM ($\times 10^6/\text{ml}$)	MOBILITE (%)	FN (%)
CANCER TEST n = 65	3,3	33,5	40,7	48 %
MAL. HÉMATO n = 66	3,2	69,2	40,4	49 %
TEMOINS n = 95	3,4	80	52	57,8

Tableau 2 : Comparaison de la concentration en spermatozoïdes dans différents groupes de patients - CECOS Midi-Pyrénées - Toulouse - 1987-1991.

	AZOOSPERMIE	OLIGO < $5 \times 10^6/\text{ml}$	OLIGO < $20 \times 10^6/\text{ml}$
CANCER TEST. n = 65	5 %	15 %	30 %
MAL .HÉMATO n = 66	6 %	6 %	9 %

- L'orchidectomie ne semble pas avoir d'influence sur la numération, par contre la mobilité initiale et le pourcentage de formes normales sont significativement abaissées après orchidectomie [4].

- Il semblerait que cette dépression de la spermatogénèse soit acquise puisque un certain nombre de patients qui étaient azoospermes avaient eu antérieurement des enfants [10].

- Le testicule contro latéral présente dans un certain nombre de cas une altération de la spermatogénèse comme l'ont montré Bethelsen et Skakkebaek [2]. En effet, des biopsies effectuées sur le testicule contro-latéral restant chez 218 patients ont montré dans 24% des cas des lésions irréversibles tels qu'un arrêt de maturation de la spermatogénèse, un syndrome des cellules de Sertoli isolées et dans un certains nombre de cas un carcinome in situ alors que dans 38% des cas les lésions étaient réversibles.

Ces altérations testiculaires contro-latérales ont été attribuées à une augmentation de la température scrotale [21] ou à la production de Beta H.C.G par certains types de tumeurs testiculaires .

Il est possible également que la maladie cancéreuse elle-même et le stress associé aient un effet sur la production et la fonction testiculaire [3].

Enfin, dans certains cas un facteur commun génétique ou environnemental pourrait être responsable à la fois de l'altération de la spermatogénèse et de la prédisposition au développement d'un cancer [2].

A la lumière de ces observations, il apparaît indispensable de pratiquer un spermogramme lors du bilan pré-thérapeutique afin de ne pas attribuer au traitement une stérilité ou une hypofertilité antérieure.

RESULTATS DE L'AUTOCONSERVATION DE SPERME

Les résultats de la congélation dépendent de la qualité initiale du sperme. Les

chances de grossesse dépendent du nombre de spermatozoïdes mobiles par paillette [5].

Jusqu'à ces dernières années, le seuil définissant un sperme conservable était de 2 millions de spermatozoïdes mobiles par paillette. Lorsque ce seuil était atteint, le taux moyen de succès par cycle était comparable à celui de l'I.A.D. Si le nombre de spermatozoïdes mobiles par paillette était < 0,5 million, ce taux était nul avec les méthodes classiques d'insémination.

L'amélioration des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (A.M.P), en particulier les techniques de fécondation assistée [17], ont totalement modifié les critères de conservation du sperme. La tendance actuelle est de conserver tous les spermatozoïdes à partir du moment où des spermatozoïdes sont présents.

Le choix de la méthode d'A.M.P sera fonction du nombre de spermatozoïdes par paillette et du nombre de paillettes disponibles :

- s'il y a plus de 2 millions de spermatozoïdes mobiles par paillette on s'orientera vers une insémination artificielle.
- s'il y a moins de 2 millions de spermatozoïdes par paillette ou s'il y a peu de paillettes on préconisera une Fécondation in vitro ou une technique de Fécondation assistée.

RESULTATS DES UTILISATIONS DU SPERME AUTOCONSERVE

La littérature rapporte un certain nombre de cas d'utilisation du sperme cryopréservé. Au sein des C.E.C.O.S, environ 10% des patients demandent une utilisation de leur sperme en moyenne dans les 3 ans mais quelques fois après 10 ans. Le taux de succès des inséminations reste stable que le sperme ait été conservé 1 an ou 10 ans [5]. Les résultats sont très disparates dans la littérature. La plus grande série a été publiée par l'équipe du Kremlin-Bicêtre [1] (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats des utilisations de sperme autoconservé avant traitement - CECOS PARIS BICETRE 1973-1993.

	Nbre de Grossesses		Taux de succès/cycle (%)	
	I.A.C	F.I.V	I.A.C	F.I.V
1ère Grossesse n=202	47	19	5,1	24,4
2ème Grossesse n=20	13	-	21,7	-
3ème Grossesse n= 8	4	-	-	-

Le taux de succès en I.A.C est faible et dépend du nombre de spermatozoïdes mobiles/paillette, par contre, le taux de succès par tentative de F.I.V est plus élevé d'où l'intérêt de cette technique lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles/paillette est faible ou qu'il y a peu de paillettes.

D'autres auteurs ont rapporté les résultats correspondant à des séries moins importantes d'utilisation des paillettes d'autoconservation [7, 16, 19, 11]. Le mode d'A.M.P choisie est dans la majorité des cas la F.I.V, parfois une technique de F.I.V assistée. Les résultats sont meilleurs chez les patients qui avaient conservé leur sperme avant traitement pour maladie hématologique que pour tumeur testiculaire.

MODALITES DE L'AUTOCONSERVATION DU SPERME

La conservation de sperme doit être réalisée avant tout traitement radiothérapique ou chimiothérapique, avant orchidectomie, si possible dans le cas de tumeur testiculaire.

Plusieurs prélèvements de sperme sont nécessaires à 2 ou 3 jours d'intervalle, 8 à 10 jours sont à prévoir pour l'ensemble des prélèvements. Ces prélèvements seront couplés avec les sérologies des hépatites, du sida.

IMPACT PSYCHOLOGIQUE DE L'AUTOCONSERVATION DE SPERME

En dehors de son intérêt médical comme moyen de prévention d'une stérilité, l'autoconservation de sperme a un intérêt psychologique évident [15].

Elle représente un potentiel de vie permettant à ces jeunes patients de se projeter dans l'avenir et de mieux accepter les traitements à venir.

Elle atténue les angoisses de transformation corporelle : les gamètes intacts font partie d'un corps imaginaire indemne, conservant tout le potentiel vital et reproductif.

Elle permet enfin une réintégration dans un statut social et imaginaire normal que la maladie avait barré.

CONCLUSION

L'autoconservation de sperme doit être réalisée avant traitement anti-cancéreux chez tout sujet en âge de procréer même si la qualité spermatique est médiocre. L'évolution des techniques d'A.M.P a élargi les possibilités d'utilisation.

Son impact psychologique est très positif, ce qui renforce la nécessité de l'autoconservation.

REFERENCES

1. AUGER J., KUNTSMAN JM., CZYGLIK F., JOUANNET P. : Conservation du sperme avant traitement anti-cancéreux. Une mesure efficace pour préserver les chances de conception future . In 32eme réunion de la Société Française pour l'Etude de la Fertilité - Médicaments, Environnement et Fertilité. Tours 1993, 88-91.
2. BERTHELSEN JG., SKAKKEBAEK NE. : Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil. Steril.*, 1983, 39, 1 : 68-75.
3. BRACKEN RB, SMITH KD. : Is semen cryopreservation helpful in testicular cancer ? *Urology*, 1980, 26 : 33-36.
4. CZYGLIK F. : Autoconservation de sperme avant thérapeutique stérilisante : Indications et résultats. In l'Insémination Artificielle. Paris, Masson, 1991, 52-61.
5. CZYGLIK F., KUNTSMAN JM., JOUANNET P. : Autoconservation de sperme et préservation de la fertilité des hommes stérilisés. In Stérilité Masculine et Procréation Médicalement Assistée. Doin, 1989, 113-119.
6. DAVID G., CZYGLIK F. : Les risques radiothérapeutiques et chimiothérapeutiques à l'égard de la fonction de reproduction. In Les risques de la radiothérapie et de la chimiothérapie en cancérologie Paris, Masson, 1985, 98-102.
7. DAVIS OK., BEDFORD JM., BERKELEY AS., GRAF MJ., ROSENWAKS Z. : Pregnancy achieved through in vitro fertilization using cryopreserved semen from a man with testicular teratoma. *Fertil. Steril.*, 1990, 53, 377-378.
8. FOSSA SD., THODORSEN L., NORMAN N., AABYLHOLM T. : Recovery of impaired pre-treatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil. Steril.*, 1990, 54, 172-175.
9. GENESTAA., CABALLIN MR., MIRO R., BENET J., BONFILL X., EGOZCUE J. : Human Sperm Chromosomes : a long term effect of cancer treatment. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1990, 46 : 251-260.
10. HENDRY WF., STEDRONSKA J., JONES CR., BLACKMORE CA., BARRET A PECKHAM MJ. : Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease : pre and post traitement findings and implications for cryopreservation. *British Journ. Urol.*, 1983, 55, 769-773.
11. KHALIFA E., OEHNINGER S., ACOSTA AA., MORSHEDI M., VEECK L., BRYZYSKI RG. : Successful fertilization and pregnancy outcome in in vitro fertilization using cryopreserved/thawed spermatozoa from patients with malignant diseases. *Human Reprod.*, 1992, 7, 105-108.
12. MARTIN RH., HILDEBRAND K., YAMAMOTO J., RADEMAKER A., BARNES M., DOUGLAS G., and al. : An increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy. *Mutat. Res.*, 1986, 174, 219-225.
13. MARTIN RHM., RADEMAKER A., BARNES M., ARTHUR K., RINGROSE T., DOUGLAS G. : A prospective serial study of the effects of radiotherapy on semen parameters and hamster egg penetration rates. *Clin. and Inves. Medecine*, 1985, 8, 3, 239-243.
14. MEISTRICH ML., VAN BEEK ME. : Radiation sensitivity of the human testis. *Advances Radiat. Biol.* : 1990, 14, 227-268.
15. REVIDI P. : Aspects psychologiques de l'autoconservation de sperme dans les maladies graves. *La Tribune des C.E.C.O.S* 1991, 3 : 6-7.
16. ROWLAND GF., COHEN J., STEPTOE P., HEWIT J. : Pregnancy following in vitro fertilization using cryopreserved semen from a man with testicular teratoma. *Urology*, 1985, 26, 33-36.
17. SANGER WG., OLSON JH., SHERMAN JK. : Semen cryobanking for men with cancer criteria change. *Fertil. Steril.*, 1992, 58 : 1024-1027.
18. THACHIL JV., JEWETT AS., RIDDER WD. : The effects of cancer and cancer therapy on male infertility. *Journ. Urol.* 1982, 126 : 141-145.
19. TOURNAYE H., CAMUS M., BOLLEN N., WISANBO A., VAN STEIRTEGHEM A., DEVROEY P. : In vitro fertilization techniques with frozen - thawed sperm : a method for preserving the progenitive potential of Hodgkin patients. *Fertil. Steril.*, 1991, 55 : 443-445 .
20. VELEZ DE LA CALLE JF., BAUCHE F., JEGOU P. : Protection de la fertilité mâle lors des traitements anti-cancéreux : l'expérience animale. *Prog. Urol.*, 1992, 2, 110-118.
21. WEISBACH L., VAHLENSIECK W., FIGGE M., GRANTHOFF H. : Diagnostik bei Hodentumoren. *Urologe*, 1980, 20 : 106-108.
22. ZUKERMAN Z., AVRECH OM., SINGER R., OVA-DIA J., FISH B. : Long term follow up of fertility in patients with testicular cancer. In IX th world congress on F. I. V and assisted reproduction, Vienna, Monduzzi, 1995 : 617-620.

ABSTRACT

A. MANSAT

Cryopreservation of spermatozoa before treatment is the only proven effective method available to circumvent the

sterilizing effect of therapy in young patients with malignant diseases.

Sperm disturbances are more important in testicular cancer than in Hodgkin disease. Sperm cryopreservation results depend on sperm initial quality but the advances in Assisted reproduction methods make sperm banking

more helpful. Psychological impact of sperm cryopreservation is very strong. It should be proposed even semen quality is poor before oncologic treatment.

Key words : sperm cryopreservation, testis cancer, Hodgkin disease, chemotherapy, radiotherapy, fertility.