

Fertilité masculine après chimiothérapie : à propos d'une série de 26 patients traités pour cancer du testicule stade 1.

E. ROUSSILLON, J.L. PARIENTE, B. HOSTYN, G. MERIAN, J.M. FERRIERE, M. LE GUILLOU

Service d'Urologie, CHU Pellegrin, Place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux

RESUME

Les paternités de 26 patients traités par chimiothérapie pour un cancer du testicule ont été recensées par une enquête téléphonique. Ces patients étaient atteints du même type histologique de cancer, au même stade, et ils ont tous bénéficié du même protocole chimiothérapique.

Parmi les 26 patients suivis, 7 désiraient des enfants après leur maladie. Cinq couples seulement ont eu satisfaction avec un délai de survenue de grossesse de 2 ou 3 ans. Deux couples qui avaient fait preuve de leur paternité avant la maladie n'ont pas encore eu satisfaction (recul de 4 et 3 ans).

Quatorze patients parmi les 26 inclus dans cette étude ont eu recours à l'auto-conservation de sperme et un seul d'entre eux a utilisé ses paillettes.

Le cancer du testicule peut entraîner des troubles de la spermatogenèse avant même qu'un traitement chimiothérapique soit mis en place. La chimiothérapie peut ensuite entraîner des lésions plus ou moins réversibles qui vont être fonction des molécules et des doses de produits utilisés.

Les méthodes de protection de la spermatogenèse étant pour l'instant peu efficaces chez l'homme, la conservation du sperme est le seul moyen d'assurer au patient sa fertilité ultérieure.

Mots clés : cancer testicule, chimiothérapie antimittotique, fertilité, stérilité

INTRODUCTION

La chimiothérapie actuelle du cancer du testicule permet d'améliorer le pronostic et la survie de nombreux malades. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires et il y a, en particulier, un risque de forte toxicité gonadique responsable de stérilités temporaires ou définitives.

La fonction endocrine des patients est généralement conservée même si les cellules de Leydig présentent parfois quelques anomalies fonctionnelles (avec diminution de la testostérone et augmentation de la LH).

Les spermatogonies et les spermatoctes testiculaires sont particulièrement sensibles à cette toxicité. L'atteinte de la spermatogenèse en résultant se manifeste par une oligo, voire une azoospermie.

L'utilisation de polychimiothérapies est classique en cancérologie testiculaire ; toutes ou presque entraînent une azoospermie pendant le traitement et les mois qui suivent. Celle-ci dépend des molécules utilisées, de leur dose, de l'âge des patients et de leur fertilité initiale.

Plusieurs auteurs se sont attachés à étudier la qualité des spermogrammes de patients traités par chimiothérapie.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la fertilité de 26 patients traités par chimiothérapie pour tumeur testiculaire, en dénombrant les paternités après le traitement.

I. MATERIELS ET METHODES

1. Patients :

Les dossiers des patients adressés pour une tumeur germinale non séminomateuse (TGNS) du testicule de stade 1 clinique et pris en charge dans le service d'urologie du Pr. Le Guillou (Hôpital Pellegrin – CHU Bordeaux) entre le 1^{er} janvier 1981 et le 31 septembre 1997 ont été revus.

Les patients répondant à ces critères et ayant été traités par polychimiothérapie ont été inclus dans notre étude.

2. Paternités :

Une enquête téléphonique réalisée en octobre 1997 auprès des patients inclus a permis de recueillir les informations suivantes : Situation familiale, nombre d'enfants avant la maladie, nombre d'enfants après le traitement (si désir de grossesse) et délai de survenue des grossesses après le traitement.

Une consultation des dossiers du CECOS (Centre d'Etude et de conservation du sperme) de Bordeaux a ensuite permis de savoir si les patients avaient congelé du sperme (nombre de paillettes), si ces paillettes avaient été utilisées et si ils continuaient la cryoconservation en cas de non utilisation.

II. RESULTATS

1. Population :

66 patients ont été traités dans le service pour une tumeur germinale non séminomateuse du testicule de stade 1 clinique entre le 1^{er} janvier 1981 et le 31 septembre 1997.

Ces patients ont subi une orchidectomie du côté de la tumeur.

Un suivi régulier, clinique et radiologique, a permis de mettre en évidence 22 rechutes qui ont toutes été traitées par chimiothérapie adjuvante.

Quatre patients avaient bénéficié d'emblée d'une chimiothérapie, car ils présentaient des facteurs histologiques de mauvais pronostic (examen histologique avec plus de 50 % de carcinome embryonnaire).

Au total, 26 patients TGNS stade 1 ont été inclus dans l'étude.

Ces patients ont été traités suivant le protocole PveB : polychimiothérapie associant du cisplatine, de l'étoposide et de la bléomycine (2 à 4 cures).

- Cisplatine : 120 mg/m² à J1

Ce produit est apparu en 1974. Il a radicalement changé le pronostic des cancers du testicule. La monothérapie donne 60% d'effets objectifs et 20% de rémissions complètes.

Sa toxicité est digestive, auditive et surtout rénale.

- Etoposide (VP16) : 100 mg/m² à J1, J2, J3, J4, J5.

Plus récent, il donne 40% d'effets objectifs. Sa toxicité est digestive et hématologique.

- Bléomycine : 30 mg à J1 et J8.

Elle donne 43% d'effets objectifs. Sa toxicité est allergique, cutanéomuqueuse et pulmonaire.

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 27,6 ans, avec des extrêmes allant de 17 à 48 ans.

58 % de ces patients étaient mariés ou vivaient en union libre, alors que 42 % étaient célibataires.

2. Paternités avant la prise en charge :

11 patients avaient eu une paternité avant le traitement (1 enfant (n=4), 2 enfants (n=6), 3 enfants (n=1)), soit 19 enfants au total.

3. Paternités après la chimiothérapie :

Seuls les spermogrammes de 8 patients ont été réalisés après le traitement chimiothérapique. 5 de ces spermogrammes étaient anormaux (oligo et asthénospermie). La numération moyenne était de 58 millions de spermatozoïdes par ml (avec des extrêmes allant de 1,5 à 125)).

15 patients étaient mariés ou vivaient en couple :

- 7 couples désiraient des enfants après le traitement. (Tableau 1)

- 5 couples ont eu satisfaction (délai de surve-

Tableau 1 : Couples désirant des enfants après le traitement

Age patient lors du diagnostic	Date traitement (T)	Nombre cures	Nombre enfants avant T	Nombre enfants après T	Délai grossesse
24	1989	3	0	1	3 ans
28	1993	3	2	2	2 ans
36	1994	3	2	0	
20	1988	4	0	2	3 ans
30	1985	3	1	1	2 ans
28	1993	2	1	0	
30	1991	2	0	1	3ans

nue de la grossesse allant de 2 à 3 ans selon les couples).

- 2 couples n'ont pas encore eu d'enfant (avec un recul de 4 et 3 ans pour ces 2 couples).

- 8 couples ne désiraient pas d'enfants après le traitement

Au total, seuls 2 couples désirant des enfants n'ont pas encore obtenu satisfaction à ce jour. Ces 2 couples avaient fait preuve de leur fertilité avant la maladie et donc avant le traitement.

4. Conservation du sperme :

Tous les patients ont reçu une information sur la possibilité d'une conservation de leur sperme avant le début du traitement.

14 patients ont eu recours à cette auto-conservation. Le nombre moyen de paillettes obtenues était de 49 (extrêmes allant 3 à 146).

Seul 1 patient a utilisé ses paillettes (20 sur les 31 conservées). Celles-ci ont permis d'obtenir une grossesse par fécondation in vitro 3 ans après le traitement.

III. DISCUSSION

Notre étude met en évidence une bonne récupération de la fertilité de 5 patients sur 7. Ces patients tous atteints du même type de tumeur testiculaire au même stade ont tous reçus la même chimiothérapie.

Dans le cancer du testicule, les anomalies du

spermogramme sont constantes et elles sont présentes dès le diagnostic, avant le traitement chimiothérapique [2, 18].

Selon les études 17 à 77 % des patients présentent une oligozoospermie [24, 29]. Plusieurs facteurs sont en cause :

- Le testicule controlatéral peut présenter des altérations de la spermatogenèse liées à des anomalies préexistantes de l'épithélium germinale [4, 6].

- Les facteurs endocriniens jouent un rôle important : les cellules de Leydig stimulées par l'HCG sécrètent plus d'œstrogènes ce qui entraîne une diminution de la sécrétion de FSH et par conséquent une altération de la spermatogenèse [14].

- La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes lorsqu'il y a rupture de la barrière hémato-testiculaire.

Trachill [29] a montré dans sa série que 52 % des patients (21 sur 42) atteints de tumeurs germinales avaient un sperme pauvre en spermatozoïdes (<20.10⁶ spz/ml). Ces altérations étaient indépendantes du type histologique. En revanche, plus le stade de la maladie était avancé et moins les spermatozoïdes étaient nombreux.

Les agents antimétaboliques manifestent leurs effets toxiques en interrompant les processus cellulaires. Ils agissent principalement sur la synthèse d'acide désoxyribonucléique et sur la synthèse des folates [10, 13].

La très grande activité mitotique et méiotique des lignées cellulaires germinales rend la gonade mâle extrêmement sensible à cette toxicité. Ceci est aggravé par le fait que le stock de spermatogonies est très réduit. L'épuisement rapide de ce stock explique donc les problèmes de restauration de la spermatogenèse [9, 20].

L'azoospermie débute après 2 à 3 mois de chimiothérapie, ce qui correspond à la durée du cycle de la spermatogenèse chez l'homme. On la retrouve chez 18 à 20 % des patients un an après le traitement et chez 5 % des patients 4 ans après.

Seuls les alkylants [8, 22, 23, 32] (cyclophosphamide, chlorambucil, mechlorethamine) se sont avérés capables de détruire les spermatogonies souches, pouvant provoquer une stérilité définitive.

Si le traitement a épargné quelques spermatogonies, elles vont repeupler les tubes séminifères et l'on pourra assister même longtemps après la fin du traitement à une reprise de la spermatogenèse.

Brennemann [5] a étudié le retentissement gonadique des chimiothérapies à base de cisplatine. Il a analysé les sécrétions de LH, FSH et Testostérone avant l'orchidectomie et après la chimiothérapie. Pour l'auteur l'atteinte de la fonction germinative (reflétée par la sécrétion de FSH) est plus importante que celle de la fonction endocrine.

Il est impossible, à l'heure actuelle, pour un patient donné, de dire si oui ou non il va récupérer une spermatogenèse satisfaisante. Il est donc licite de proposer une conservation du sperme à chaque fois et ceci bien sûr avant le début de tout traitement [1, 3, 12, 21, 26].

La congélation du sperme est simple, mais elle va retentir sur la qualité des spermatozoïdes avec surtout une perte de leur mobilité. Cette tolérance à la décongélation est déterminée par le nombre de spermatozoïdes mobiles après décongélation dans une paillette de 0.20ml (NSMP). Les seules limites de la conservation sont les échecs de prélèvements et l'azoospermie avant le traitement [27, 28].

Au moment de la décongélation, le NSMP

déterminera la technique d'Assistance Médicale à la Procréation la mieux adaptée pour espérer obtenir une grossesse (insémination, Fécondation In Vitro ou micro-injection d'un spermatozoïde dans un ovocyte).

Plusieurs auteurs ont décrit des grossesses obtenues par Fécondation In Vitro avec des spermés congelés de patients traités pour néoplasie [11, 16, 17, 19].

Les paillettes sont conservées par le CECOS aussi longtemps que le patient le désire. La Sécurité Sociale prend en charge à 100 % cette conservation pendant 3 ans. Le coût est ensuite de 200 FF par an environ.

Plusieurs méthodes ont été testées chez l'animal et chez l'homme dans le but de protéger la spermatogenèse [7].

Ainsi, on a essayé d'utiliser des agents anti-oxydants pour bloquer la production des radicaux libres par les agents antimitotiques (radicaux libres qui s'attaquaient aux acides nucléiques) [25, 30].

D'autres auteurs ont utilisé des analogues de la GnRH pour bloquer les mitoses goniales et rendre les cellules beaucoup plus résistantes [33, 34].

Enfin, des stimulations de la spermatogenèse par traitement de FSH ont été essayées [15].

Peu efficaces, ces méthodes n'ont pas mis en évidence un effet protecteur sur la spermatogenèse de l'homme.

Seule voie de recherche actuellement en cours chez l'homme pour évaluer son efficacité préventive réelle : l'hypothermie scrotale [31].

CONCLUSION

L'espérance de vie des patients atteints de cancers du testicule peut être augmentée grâce aux chimiothérapies.

Cependant, les conséquences de ces traitements sur la fertilité future des malades restent un véritable problème. En effet, les traitements chimiothérapeutiques entraînent, comme nous l'avons vu, des altérations plus ou moins réversibles de la spermatogenèse. Les derniers produits commercialisés apparaissent moins

toxiques que les redoutables alkylants, mais leurs effets délétères sont toujours présents (dans notre série, deux couples dont la fertilité était connue avant le traitement n'arrivent pas à avoir d'enfants).

Les moyens actuels de protection de la spermatogénèse n'existant à ce jour chez l'homme qu'au stade expérimental, la mesure la plus appropriée pour préserver les chances de paternité est la cryoconservation du sperme.

Cette technique doit être proposée à tout patient qui va bénéficier d'un traitement chimiothérapique et ceci quel que soit son statut marital et le nombre de ses enfants.

Les résultats observés après utilisation de ces spermatozoaires congelés sont très encourageants en terme de grossesse. Toutefois, le manque de recul ne nous permet pas encore d'établir le devenir de ces enfants et de leur fertilité.

REFERENCES

1. AUGER J., KUNTSMANN J.M., CZYGLIK F. et al : Conservation of sperm before cancer therapy. An efficient measure for preserving chances of future conception. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 1993, 21,10 : 749-52.
2. BARR R.D., CLARK D.A., BOOTH J.D. : Dyspermia in men with localized Hodgkin's disease. A potentially reversible, immune-mediated disorder. *Med. Hypoth.*, 1993, 40 : 165.
3. BARTHELEMY C. : Place de l'autoconservation de sperme chez l'homme : Analyse d'une étude rétrospective. *Andrologie*, 1996, 6, 4 : 421-427.
4. BERTHELSEM J.G., SHAKKEBAEK N.E. : Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil. Steril.*, 1983, 39 : 68-72.
5. BRENNEMANN W., STOFFEL-WAGNER B., HELMERS A. et al. : Gonadal function of patients treated with cisplatin based chemotherapy for germ cell cancer. *J. of Urol.*, 1997, 158 : 844-50.
6. BOTCHAN A., HAUSER R., YOGEV L. : Testicular cancer and spermatogenesis. *Hum. Reprod.*, 1997, 12, 4 : 755-758.
7. BUJAN L., MIEUSSET R. : Protection gonadique contre les effets des chimiothérapies et / ou radiothérapies chez l'homme : applications cliniques. *Andrologie*, 1995, 5, 4 : 504-511.
8. CHARAK B.S., GUPTA R., MANDREKAR P., et al. : Testicular dysfunction after Cyclophosphamide-Vincristine-Procarbazine-Prednisolone chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. A long-term follow-up study. *Cancer*, 1990, 65 : 1903.
9. CHEVREAU C., HUGUET F. : Chimiothérapie anticancéreuse et fertilité masculine. *Andrologie*, 1995, 5, 4 : 458-464.
10. COSTABILE R.A. : The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. *J. of Urology*, 1993, 149, 5 : 1327-30.
11. DAVIS O.K., BEDFORD J.M., BERKELEY A.S., et al. : Pregnancy achieved through in vitro fertilization with cryopreserved semen from a man with Hodgkin's lymphoma. *Fertil. Steril.*, 1990, 53 : 377.
12. FEDERATION FRANCAISE DES CECOS, MOUTEL G., CORVIOLE K., et al. : Cancer du testicule et autoconservation de sperme : Etude rétrospective auprès de 17 CECOS français. *Andrologie*, 1996, 6, 3 : 301-310.
13. FOSSA S.D., THEODORSEN L., NORMAN N., et al. : Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil. Steril.*, 1990, 54 : 493.
14. GRIGOR K.M., DONOHUE J.P. : Reproductive aspects of testicular germ cell cancer : general discussion. *Eur. Urol.*, 1993, 23 : 177-181.
15. JEGOU B., VELEZ DE CALLE J.F. : Spermatogenesis protection : myth or reality ? *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 1993 ; 21,10 : 744-8
16. KHALIFA E., OEHNINGER S., ACOSTA A.A. : Successful fertilization and pregnancy outcome in in vitro fertilization using cryopreserved / thawed spermatozoa from patients with malignant diseases. *Hum. Reprod.*, 1992, 7, 1 : 105-8.
17. LANFREY P., HOULGATTE A., HOUDELETTE R., et al. : Paternité après traitement du cancer du testicule : enquête sur 136 patients. *Andrologie*, 1997, 7, 1 : 76-81.
18. LANGE P.H., NARAYAN P., VOLGELZANG N.J. : Return of fertility after treatment for non seminomatous testicular cancer : changing concepts. *J. Urol.*, 1982, 129 : 1131.
19. LEVRON J., LIGHTMAN A., TEIN D.W. : Pregnancy after subzonal insertion of cryopreserved spermatozoa from a patient with testicular seminoma. *Fertil. Steril.* 1992, 58,4 : 839.
20. LINASSIER C., COLOMBAT PH. : Effet de la chimiothérapie sur la fonction testiculaire et ovarienne. *Andrologie*, 1996, 6, 3 : 293-300.
21. MANSAT A. : Autoconservation de sperme avant traitement anti-cancéreux. *Andrologie*, 1995, 5, 4 : 492-497.
22. MARMOR D. : Human fertility after antimitotic therapy. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 1993, 21,10 : 739-743.
23. MARMOR D., GROB-MENENDEZ F., DUYCK F. : Very late return of spermatogenesis after chlorambucil therapy : case reports. *Fertil. Steril.*, 1992, 58 : 845.
24. MEIROW D., SCHENKER J.G. : Cancer and male infertility. *Hum. Reprod.*, 1995, 10, 8 : 2017-22.

25. MORRIS I.D. : Protection against cytotoxic-induced testis damage. Experimental approaches. Eur. Urol., 1993, 23 : 143-147.
26. RIED H.L., ZIETZ H., JAFFE N. : Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. Medical and pediatric oncology, 1997, 28, 4 : 322-323.
27. SANGER W.G., OLSON J.H., SHERMAN J.K. : Semen cryobanking for men with cancer-criteria change. Fertil. Steril., 1992, 58 : 1024.
28. TOURNAYE H., CAMUS M., BOLLEN N. : In vitro fertilization techniques with frozen-thawed sperm : a method for preserving the progenitive potential of Hodgkin patients. Fertil. Steril., 1991, 55 : 443.
29. TRACHIL J.V., JEWETT A.S., RIDER W.D. : The effects of cancer and cancer therapy on male fertility. Journ. Urol., 1982, 126 : 141.
30. VELEZ DE LA CALLE J.F., BAUCHE F., JEGOU B. : Protection de la fertilité mâle lors des traitements anticancéreux : l'expérience animale. Progrès en uro., 1992, 2 : 110-118.
31. VELEZ DE LA CALLE J.F., BEN HASSEL M., JEGOU B. : Protection gonadique contre les effets iatrogènes des traitements anticancéreux : données expérimentales. Andrologie, 1995, 5, 4 : 498-503.
32. VELEZ DE LA CALLE J.F., DE QUEIROZ F., GARNIER D.H. : Reproductive effects of anti-cancer drug, cyclophosphamide in male rats at different ages. Arch. Androl., 1989, 22 : 101-113.
33. VELEZ DE LA CALLE J.F., SOUFIR J.C., CHODORGE F. : Reproductive effects of anti-cancer drug, procarbazine in male rats at different ages. J. Reprod. Fert., 1988, 84 : 51-61.
34. WARD J.A., ROBINSON J., FURR B.J.A. : Protection of spermatogenesis in rats from the cytotoxic procarbazine by the dépôt formulation of zoladex, a GnRH agonist. Cancer Res., 1990, 50 : 568.

Among the 26 patients examined, seven of them wished to have children after the disease. Only five couples saw their wish fulfilled with a pregnancy occurring within 2 or 3 years at time. Two couples who had parented before the disease have not yet had satisfaction (after 4 and 3 years).

14 out of the 26 patients considered in the study have resorted to preservation of their semen and only one of them used.

Testicular cancer can cause spermatogenesis dysfunction even before chemotherapy has started. Chemotherapy agents can then cause lesions which can be of a variable degree of reversibility depending on the molecules and the doses used in the products.

Ways of protecting spermatogenesis in man being as yet of very limited efficiency, preserving semen is the only way of assuring future fertility in the male patients.

***Key-words :* testicular cancer, chemotherapy, fertility, sterility.**

ABSTRACT

Fertility in men after cancer chemotherapy : to the point of 26 patients treated for testicular cancer.

E. ROUSSILLON, J.L. PARIENTE, B. HOSTYN, G. MERIAN, J.M. FERRIERE, M. LE GUILLOU

A phone inquiry identified paternity among 26 patients treated for testis cancer through chemotherapy. The patients suffered from the same histological type of cancer at the same stage of development and all received the same chemotherapy.