

[5] Adami HO, Bergström R, Möhner M, Zatónski W, Storm H, Ekblom A, *et al.* Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer*. 1994;59(1):33-8.

[6] Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF, Matthews JP. Trebling of the incidence of testicular cancer in Victoria, Australia (1950-1985). *Cancer*. 1991;68(1):211-9.

[7] Mitton N, Colonna M, Trombert B, Olive F, Gomez F, Iwaz J, *et al.* A suitable approach to estimate cancer incidence in area without cancer registry. *J Cancer Epidemiol*. 2011;2011:418968-Epub 08/03/2011.

[8] Uhry Z, Colonna M, Remontet L, Grosclaude P, Carré N, Couris CM, *et al.* Estimating infra-national and national thyroid cancer incidence in France from cancer registries data and national hospital discharge database. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(9):607-14.

[9] Walschaerts M, Muller A, Daudin M, Hennebicq S, Huyghe E, Thonneau P. Sperm cryopreservation: recent and marked increase in use for testicular cancer compared with Hodgkin disease. *J Androl*. 2007;28(6):801-3.

[10] Bray F, Richiardi L, Ekblom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3099-111.

[11] International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents. Volumes I to IX: IARC Cancer Base No. 9. Lyon: IARC [Internet]. Disponible à : <http://ci5.iarc.fr>

[12] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765-81.

[13] Paty AC, Gomes do Espírito Santo E, Suzan F. Étude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 60 p. Disponible à : [http://www.invs.sante.fr/publications/2011/malformations\\_congenitales/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2011/malformations_congenitales/index.html)

[14] Hédelin G, Remontet L. Évolution du cancer du testicule en France. *Andrologie*. 2002;12(3):269-73.

[15] Giwercman A, Müller J, Skakkeboek NE. Cryptorchidism and testicular neoplasia. *Horm Res*. 1988;30(4-5):157-63.

[16] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Expertise collective. *Cancers-environnement*. Paris: Inserm Éd. (coll. Expertise collective); 2008. 907 p.

## Fertilité et cancer du testicule : une revue de la littérature

Marie Walschaerts (walschaerts.m@chu-toulouse.fr)<sup>1</sup>, Louis Bujan<sup>1,2</sup>, Roger Miousset<sup>1,3</sup>, Patrick Thonneau<sup>4</sup>

1/ Groupe de recherche en fertilité humaine (EA3694), Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France  
3/ Groupe d'activité de médecine de la reproduction, Hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse, France

2/ Cecos Midi-Pyrénées, Hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse, France  
4/ Institut de recherche pour le développement, Tunis, Tunisie

### Résumé / Abstract

Depuis 50 ans, on assiste à une forte augmentation de l'incidence du cancer du testicule, de certaines pathologies de l'appareil reproducteur masculin ainsi qu'à une baisse de la fertilité masculine. Malgré de nombreux travaux sur les facteurs de risque environnementaux de la survenue du cancer du testicule, l'analyse de la littérature ne permet pas de conclure de manière forte et cohérente dans ce domaine. L'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) fondée sur la conséquence d'une perturbation dans le développement des gonades pendant la vie fœtale n'expliquerait pas entièrement l'augmentation des pathologies de l'appareil reproducteur et de la baisse de la qualité de la production du sperme. Les facteurs de risque de ces pathologies semblent multifactoriels, à la fois environnementaux mais également génétiques.

Une surveillance de la santé reproductive de l'homme permettrait d'éliminer les principales causes impactant sur l'appareil génital masculin et d'identifier les véritables facteurs de risque environnementaux et génétiques.

### Fertility and testis cancer: a literature review

*For the last 50 years, the incidence of testicular cancer and diseases of male genital tract has risen markedly in parallel to a decline in male fertility. Despite numerous reports on environmental risk factors for the occurrence of testicular cancer, the literature does not conclude precisely in this area. The hypothesis of testicular dysgenesis syndrome (TDS) based on the result of a disruption of gonadal development during fetal life does not completely explain the increase in diseases of the male reproductive system and the decline in quality of sperm production. Risk factors for these diseases seems to be multifactorial, both environmental as well as genetic.*

*The monitoring of male reproductive health would eliminate the main causes impacting the male genital tract, and may help to identify the effective environmental and genetic risk factors.*

### Mots clés / Key words

Cancer du testicule, fertilité, incidence, facteurs de risque / *Testicular cancer, fertility, incidence, risk factors*

### Introduction

Si le cancer du testicule est une maladie relativement rare, représentant de 1 à 2% des cancers chez l'homme, il s'agit toutefois du premier cancer chez l'homme jeune, entre 20 et 35 ans. Pour 95% d'entre eux, les cancers du testicule sont des tumeurs germinales testiculaires, habituellement divisées en séminomes et en non-séminomes [1].

Depuis maintenant plus de 50 ans, l'incidence du cancer du testicule est en forte et constante augmentation dans la plupart des pays industrialisés, suscitant de nombreux travaux visant à expliquer les raisons de cette tendance et, par conséquent, à identifier les potentiels facteurs de risque de cette pathologie néoplasique [2-5].

De plus, le cancer du testicule prend place dans un contexte plus général d'altération des fonctions reproductrices masculines comme la baisse de la fertilité ou l'augmentation d'incidence de certaines malformations génitales masculines (cryptorchidie, hypospadias) [6-9]. Ce constat

a amené la communauté scientifique internationale à émettre des hypothèses d'ordre environnemental (qu'elles soient liées aux modes de vie personnelle ou professionnelle) pouvant expliquer l'émergence récente et importante de ces pathologies de la sphère reproductive masculine.

Une étude récente a été réalisée par Jorgensen *et coll.* sur l'évolution de la qualité du sperme et de l'incidence du cancer du testicule en Finlande. Elle a mis en évidence une concentration spermatique passant de 67 à 48 millions de spermatozoïdes par millilitres (mL) pour les cohortes de naissance 1979-1981 à 1987 avec, en parallèle, une augmentation de l'incidence du cancer du testicule chez les hommes âgés de 10 à 59 ans entre 1954 et 2008, c'est-à-dire pour des cohortes récentes. Ces résultats convergent vers une hypothèse environnementale comme facteur de risque, et les auteurs suggèrent la nécessité d'entreprendre une surveillance de la santé reproductive de l'homme afin d'éliminer les principales causes délétères à son appareil génital [10].

Dans ce travail, nous examinerons tout d'abord l'évolution temporelle et géographique du cancer du testicule et présenterons les principaux facteurs de risque actuellement bien documentés ainsi que les hypothèses environnementales sous-jacentes, puis nous aborderons les relations entre cette pathologie et la production spermatique.

### Méthodologie

La méthode utilisée pour cette revue de la littérature a consisté à interroger la base de données PubMed au moyen des mots-clés « *testis cancer / fertility / incidence / risk factor* ».

D'une part, seuls les articles les plus pertinents ont été pris en compte, c'est-à-dire ceux présentant des résultats nouveaux pour le milieu scientifique et ceux dont la méthodologie utilisée était clairement signifiée et pertinente (cas-témoins, études de cohortes, études transversales, études exposés-non-exposés) en adéquation avec l'objectif de l'étude.

D'autre part, la recherche a été limitée aux articles les plus récemment publiés, c'est-à-dire durant les 20 dernières années. Un total de 166 articles a été trouvé en première intention et finalement 53 articles ont été considérés pour cette revue et indexés comme références, auxquels ont été ajoutés les autres articles de ce numéro.

## Incidence du cancer du testicule

Si l'incidence du cancer du testicule a globalement et notablement augmenté au cours des 50 dernières années, il est important de noter des différences majeures dans le taux d'augmentation (vitesse de survenue), dans les taux actuels enregistrés, mais aussi selon la composition des populations. Les taux « régionaux » actuellement les plus élevés sont observés en Australie, en Amérique du Nord et en Europe du Nord (à l'exception notable de la Finlande), avec des taux allant de 5 à 10 pour 100 000 personne-années (taux standardisés sur la population mondiale) ; en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud, ces taux sont généralement inférieurs à 2 pour 100 000. Par ailleurs et quel que soit le pays considéré, les taux sont nettement plus élevés dans les populations caucasiennes que noires ou asiatiques [2].

En Europe, c'est le Danemark (10 pour 100 000) et la Norvège (8 pour 100 000) qui présentent les taux les plus élevés, suivis par la Suisse (7 pour 100 000) [3]. En analysant l'évolution temporelle durant 20 années mais aussi l'évolution spatiale de l'incidence du cancer du testicule en Europe, des auteurs ont mis en évidence un gradient Est/Ouest dans les régions baltiques, ainsi qu'un gradient Nord/Sud dans les régions de l'Europe de l'Ouest. Par ailleurs, ce travail illustre bien deux notions différentes :

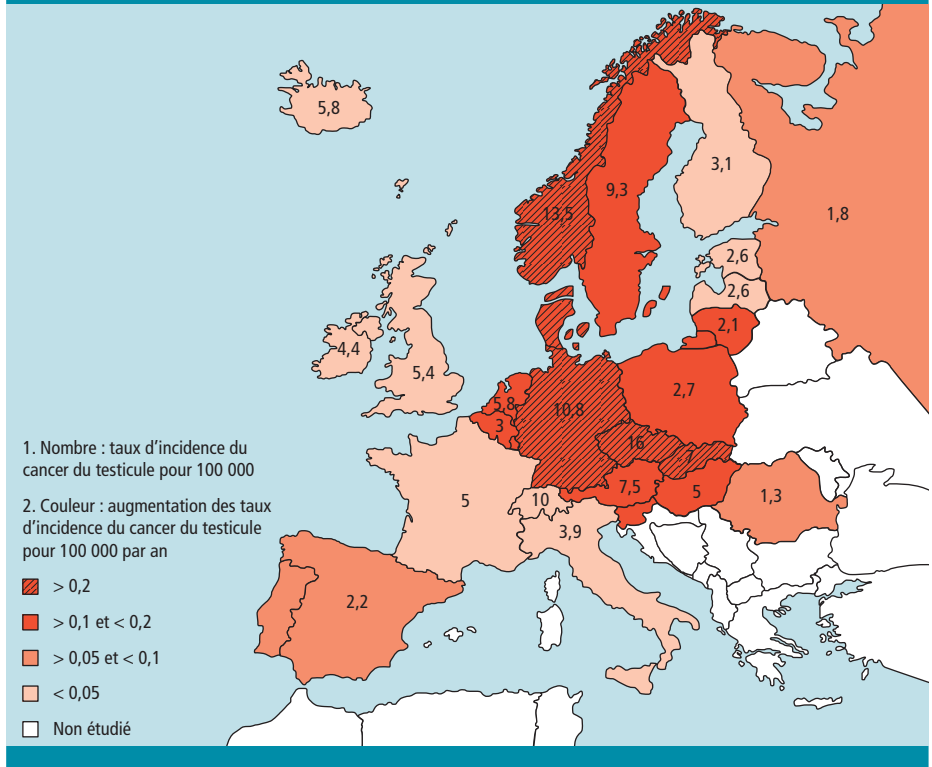
- d'une part, l'augmentation temporelle et géographique de l'incidence ;
- d'autre part, les taux actuels de cette même incidence (figure 1) [4].

En effet, comme l'illustre la figure 1, la Finlande présente à la fois un taux d'incidence faible (3 pour 100 000) ainsi qu'une augmentation modérée (<0,10 pour 100 000 par an) contrairement à la Norvège (incidence à 13 pour 100 000 avec une augmentation annuelle de plus de 0,20 pour 100 000).

En France, en 2005, le taux d'incidence a été estimé à 6 pour 100 000, soit une augmentation annuelle moyenne de 2,5% [11], incidence qui a doublé en 20 ans et est assez semblable à celle de nombreux autres pays européens [12]. En pratique, cela signifie que plus de 1 500 nouveaux cas de cancer du testicule sont diagnostiqués en France chaque année.

Une donnée particulièrement importante est l'effet « cohorte de naissance » du cancer du testicule [13;14]. Cet effet, que l'on peut qualifier d'effet générationnel, est observé lorsque l'année de naissance du patient est un facteur déterminant de l'évolution du taux d'incidence. Ainsi, un homme né une année donnée a un risque différent de développer un cancer du testicule à âge égal qu'un homme né une autre année. Mis en évidence très rapidement dans les études menées dans les pays scandinaves, cet effet cohorte de naissance a également été clairement identifié pour les données issues des autres pays européens y compris

Figure 1 Taux d'incidence du cancer du testicule et augmentation annuelle de l'incidence en Europe (adapté de Huyghe et coll. [4]) / Figure 1 Incidence rates of testicular cancer and annual increase in incidence in Europe (adapted from Huyghe et al. [4])



françaises. À ce sujet, il est intéressant de noter que pour bon nombre de pays européens, on remarque une baisse du risque de cancer du testicule pour les populations nées entre les deux guerres, pouvant ainsi faire évoquer un rôle de certaines modifications environnementales (alimentation, par exemple) survenues au cours de cette période [15].

On retiendra donc :

- l'augmentation d'incidence forte (au-delà de 10 pour 100 000 pour certains pays) et rapide (un demi-siècle) excluant ainsi un possible effet « génétique » ;
- la notion de disparités régionales inexplicables ;
- et surtout, un effet générationnel (« cohorte de naissance ») qui, allié à un pic de survenue de ce cancer entre 20 et 35 ans, oriente dans le sens de changements majeurs intervenus au cours de la vie intra-utérine (c'est-à-dire durant des expositions environnementales et/ou professionnelles de la mère et qui vont avoir des répercussions sur le développement *in utero*).

## Facteurs de risque du cancer du testicule

La cryptorchidie, définie comme l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum et diagnostiquée le plus souvent à la naissance, est actuellement le principal facteur de risque du cancer du testicule [16;17]. Avec un taux d'incidence actuellement estimé entre 2 et 5% des naissances, la cryptorchidie pourrait expliquer partiellement une partie des nouveaux cas de cancer du testicule. Si la présence d'un testicule en position haute est un facteur de risque majeur de survenue du cancer du testicule, il importe de bien comprendre que la notion de facteur de risque signifie une « augmentation du risque » et qu'il reste bien sûr évident qu'une part importante des hommes présentant une cryptorchidie à la naissance ne présenteront pas un cancer du testicule et qu'inversement, une part importante

des hommes diagnostiqués avec un cancer du testicule ne présentaient pas de testicules en position cryptorchide à la naissance [7;18]

Parmi les autres facteurs de risque de survenue du cancer du testicule, le fait d'avoir un parent ayant eu un cancer de la sphère reproductive (cancer du testicule, cancer de la prostate, cancer du sein) ou une cryptorchidie augmente le risque de survenue du cancer du testicule [19] ou bien encore, le fait d'avoir eu un petit ou un grand poids à la naissance, une hernie inguinale, d'être prématuré ou jumeau [17].

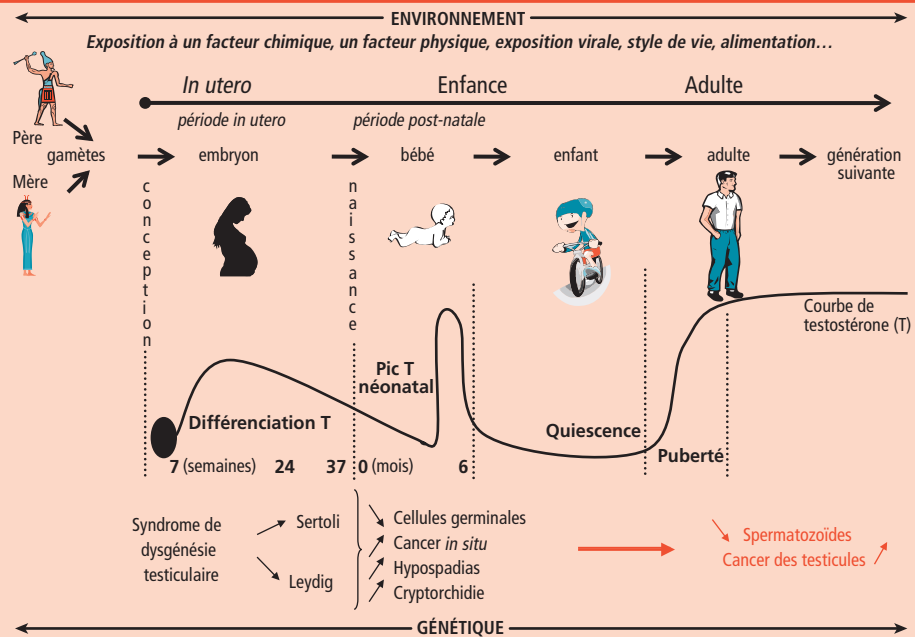
Toutefois, et en dehors de ces facteurs de risque déjà identifiés, plusieurs questions persistent quant aux autres facteurs pouvant expliquer une si forte augmentation de la survenue de cette pathologie. La différence régionale observée dans les taux d'incidence du cancer du testicule, la présence d'un effet « cohorte de naissance », ainsi que l'augmentation de certaines malformations uro-génitales ont ainsi amené à considérer un rôle éventuel d'expositions environnementales et/ou des conditions de vie survenues au cours de deux fenêtres d'exposition majeures : des expositions survenues au cours de la vie *in utero* et des expositions survenues durant la vie adulte de l'homme.

## Expositions au cours de la vie *in utero*

S'appuyant sur les études d'incidence (effet « cohorte de naissance »), sur des constatations histo-embryologiques et sur une complémentarité des effets<sup>1</sup> sur la sphère reproductive humaine

<sup>1</sup> La notion de complémentarité signifie que, selon le degré et le moment des atteintes *in utero*, plusieurs types d'effets pourront être observés et notamment que tous ces effets présentent des facteurs de risque communs (par exemple, relation cryptorchidie et cancer du testicule, cryptorchidie et hernie inguinale, etc.).

**Figure 2** Rôle des expositions environnementales et de la génétique dans l'atteinte de l'appareil reproducteur masculin (schéma basé sur l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire développé par Skakkebaek et coll. [23] et sur les temps au cours desquels les facteurs environnementaux peuvent avoir un impact délétère sur la spermatogénèse en relation avec les événements majeurs dans le développement testiculaire et sa fonction, adapté de Sharpe [58]) / **Figure 2** Impact of environmental exposures and genetics in testis development and function (based on testicular dysgenesis syndrome developed by Skakkebaek et al. [23] and on periods during which environmental factors can negatively impact spermatogenesis in relation to the major events in testis development and function, adapted from Sharpe [58])



L'exposition à un facteur exogène peut être présente :  
 - durant la vie *in utero* (exemple : DES) ;  
 - durant l'enfance (exemple : [59]) ;  
 - chez l'adulte (exemple : DBCP [60]). L'hypothèse du TDS permet d'intégrer différentes conséquences d'une exposition *in utero* mais cette hypothèse est actuellement largement discutée [25;27]. Par ailleurs, l'exposition de l'adulte peut avoir pour conséquence des perturbations de la fonction de reproduction (exemples : DBC, pesticide) comme une atteinte de la spermatogénèse non seulement quantitative mais également qualitative et une augmentation des fausses couches spontanées (qualité du *conceptus*).  
 L'exposition multiple de l'homme (facteurs de risques chimiques, physiques, habitudes et mode de vie...) doit être envisagée dans sa complexité, avec, à l'esprit, la notion de la possible continuité décrite dans ce schéma et la notion d'exposition multiple à différentes périodes de la vie de la conception jusqu'à la ou les générations suivantes. Savoir comment intervient le fond génétique dans ce schéma reste une vraie question (exemple : polymorphisme dans le gène MDRG et sensibilité à un toxique).

(cancer du testicule, cryptorchidie [20], hernie inguinale [21], hydrocèle [22], atrophie testiculaire [16], spermatogénèse altérée [21;22]), Skakkebaek et coll. ont proposé l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) qui serait la conséquence d'une perturbation dans le développement des gonades pendant la vie fœtale [23]. Sharpe et Skakkebaek suggèrent qu'une perturbation hormonale serait à l'origine des troubles de la santé reproductive. Ainsi, le TDS s'appuie sur l'hypothèse d'une exposition à des perturbateurs endocriniens à l'origine d'un effet délétère sur l'appareil reproducteur masculin, pouvant entraîner des pathologies telles que la cryptorchidie ou l'hypospadias et, à plus long terme, la survenue du cancer du testicule ou encore des atteintes moins sévères comme l'altération de la spermatogénèse (figure 2) [24]. Bien que cette hypothèse du TDS ait été largement discutée et appréciée dans le milieu scientifique, elle est toutefois jugée insuffisante pour expliquer de telles augmentations des pathologies de l'appareil reproducteur masculin [25], voire finalement non fondée par manque de preuves [26].

Récemment, Joffe a publié une discussion sur l'évolution de la fertilité humaine [27]. Une détérioration de la santé reproductive masculine au cours du XX<sup>e</sup> siècle est clairement établie, notamment

avec la forte augmentation du cancer du testicule mais pour des raisons qui restent, selon lui, obscures. Le syndrome du TDS ne peut pas expliquer entièrement cette forte augmentation. C'est pourquoi cet auteur suppose que les manifestations du TDS seraient dues à des altérations génétiques des cellules germinales induites par l'environnement. De génération en génération, la détérioration initialement mineure s'amplifierait, entraînant des effets délétères plus sévères et/ou plus nombreux sur le système reproducteur masculin. C'est ce que les auteurs de la vaste étude norvégienne ont supposé en évaluant, à partir de 3 711 cas de cancer du testicule et 371 100 témoins, la fertilité chez les parents de ces cas et témoins, à partir du nombre d'enfants nés. Ils ont observé que les mères des cas avaient significativement moins d'enfants que celles des témoins. Parmi les pères, aucune différence statistique n'a été mise en évidence bien que cela soit à la limite de la significativité (OR=0,97 ; p(tendance)=0,057). Les auteurs concluent, pour expliquer cette relation entre l'infertilité et le cancer du testicule, à la prédominance de l'héritage du patrimoine génétique se modifiant sur plusieurs générations plutôt qu'à un changement récent dans l'environnement, c'est-à-dire uniquement la responsabilité d'une exposition à des perturbateurs endocriniens [28].

Concernant l'exposition au cours de la période intra-utérine qui demeure une période délicate à étudier, plusieurs études ont été menées. L'exposition au tabagisme de la mère durant la grossesse a été rapportée dans plusieurs études [29;30], mais non mise en évidence dans une récente méta-analyse, ni par l'examen du taux de nicotine chez les mères et les enfants atteints ultérieurement d'un cancer du testicule [31]. Un certain nombre d'autres expositions maternelles ont été associées à un risque de survenue du cancer du testicule, comme l'utilisation d'hormones [32], l'exposition au diéthylstilbestrol [33] ou l'exposition à des perturbateurs endocriniens chimiques (cis-nonachlor [34], trans-nonachlor, p,p'-DDE [35]). Il a également été observé une association entre le cancer du testicule et l'exposition professionnelle de parents agriculteurs [36] ou celle de mères ayant travaillé dans le secteur de la santé [37].

### Expositions au cours de la vie adulte

Bien que de nombreuses études menées sur les facteurs de risque du cancer du testicule n'aient pas toutes conclu à un rôle probable d'expositions environnementales et/ou professionnelles, certaines ont mis en évidence un risque augmenté lors de certaines expositions professionnelles.

Ainsi, des associations significatives (mais obtenues le plus souvent à partir de petits échantillons de population) ont été observées entre le cancer du testicule et certaines professions : chez les agriculteurs [38;39], les métallurgistes [40;41], les contrôleurs de trafic des chemins de fer, les ingénieurs électriciens, ou encore chez des hommes exposés à certains insecticides (composés hydrocarbonés aliphatiques et alicycliques) [42], les pompiers [43], les hommes servant dans les forces armées [44;45], les policiers (exposition aux radars) [46] et chez des hommes exposés à des champs électromagnétiques [47]. D'autres études ont également mis en évidence des taux plus élevés de polychlorobiphényles (PCB) chez les hommes atteints d'un cancer du testicule [34].

À partir de l'ensemble de ces études (avec des méthodologies diverses et portant sur des populations très ciblées), il est difficile d'avoir une évaluation fiable du rôle exact des expositions environnementales et/ou professionnelles comme facteurs de risque du cancer du testicule. Une étude a été effectuée sur une série de 229 cas et 800 témoins issus de cinq hôpitaux (Toulouse, Lyon, Paris, Strasbourg et Rennes), incluant à la fois des expositions environnementales et des antécédents médicaux et familiaux de l'homme. Nous avons retrouvé, classiquement, d'une part les antécédents de cryptorchidie et, d'autre part, les antécédents familiaux de cancer du sein ou du testicule comme facteurs de risque majeurs du cancer du testicule, mais aucun facteur de risque professionnel et/ou environnemental spécifique (très certainement dû au poids trop important des facteurs médicaux et familiaux) [19] (tableau 1). Il reste par ailleurs, dans ce domaine, à déterminer le poids relatif de facteurs génétiques comme facteurs de risque de survenue du cancer du testicule ; cette hypothèse quant au risque génétique est d'ailleurs évoquée dans l'étude

**Tableau 1** Facteurs environnementaux, professionnels et familiaux du cancer du testicule chez 229 cas et 800 témoins (adapté de Walschaerts et coll. [19]) / *Table 1* Environmental, occupation and reproductive health history of 229 men with testicular cancer and 800 controls (adapted from Walschaerts et al. [19])

	OR <sup>a</sup>	IC95%	OR <sup>b</sup>	IC95%
<b>Expositions environnementales</b>				
Environnement				
Urbain				
Rural	1,63	[1,16-2,29]	1,43	[0,83-2,46]
Activité de jardinage				
Non				
Oui	1,84	[1,23-2,75]	0,62	[0,30-1,26]
<b>Expositions professionnelles</b>				
Métallurgie				
Non				
Oui	1,96	[1,00-3,86]	1,49	[0,53-4,15]
Chimie				
Non				
Oui	1,88	[1,14-3,10]	1,57	[0,74-3,33]
Production de colle				
Non				
Oui	2,21	[1,15-4,25]	1,41	[0,46-4,29]
Soudure				
Non				
Oui	2,84	[1,51-5,35]	1,49	[0,53-4,15]
<b>Antécédents médicaux et familiaux</b>				
Antécédent de cryptorchidie chez l'homme				
Non				
Oui	3,02	[1,90-4,79]	3,07	[1,70-5,54]
Antécédent familial de cryptorchidie				
Non				
Oui	2,85	[1,70-4,79]	2,50	[1,29-4,84]
Antécédent familial de cancer du testicule				
Non				
Oui	9,58	[4,01-22,88]	15,25	[3,74-62,11]
Antécédent familial de cancer de la prostate				
Non				
Oui	1,80	[1,08-3,02]	1,25	[0,61-2,54]
Antécédent familial de cancer du sein				
Non				
Oui	1,77	[1,20-2,60]	2,15	[1,28-3,61]

<sup>a</sup> OR : odds ratio ajusté sur l'âge de l'homme et la durée d'exposition.

<sup>b</sup> OR : odds ratio ajusté sur l'âge de l'homme, la durée d'exposition, les expositions environnementales et professionnelles et les antécédents médicaux et familiaux de l'homme adulte.

de Aschim et coll. dont les résultats semblent indiquer que la génétique plutôt que l'environnement pourrait être impliquée dans les problèmes de fertilité et du cancer du testicule [28].

## Production spermatique et cancer du testicule

Depuis quelques années, il a été décrit dans la littérature, à partir d'études cas-témoins ou prospectives, une relation entre fertilité et cancer du testicule ; l'objectif était soit de juger la fréquence de la pathologie chez des hommes ayant un spermogramme altéré, soit de décrire les conséquences des traitements administrés sur la fertilité et la récupération de la spermatogenèse.

## Fertilité avant traitement

Plusieurs études cas-témoins ont ainsi mis en évidence une association entre la fécondité et le risque de survenue du cancer du testicule, ainsi qu'un risque augmenté de développer la pathologie chez les hommes ayant un petit nombre d'enfants [48;49]. L'étude de Baker et coll. a rapporté, parmi 201 cas de cancer du testicule et 204 témoins, un taux moins important d'enfants chez les cas (OR=0,67 ; IC95% [0,42-1,06]), ainsi que la présence d'une cause d'infertilité plus importante (OR=9,47 ; IC95% [1,19-75,20]) ou d'une numération spermatique plus faible (OR=5,85 ;

IC95% [1,28-26,70]) [48]. Dans une étude portant sur une cohorte de 3 530 hommes atteints d'un cancer du testicule et de 1 488 957 témoins, Jacobsen et coll. ont également mis en évidence une relation entre le cancer du testicule et une majoration des difficultés à concevoir (OR=0,93 ; IC95% [0,89-0,97]) [50].

Ce phénomène a aussi été constaté à partir d'études prospectives. La première étude incluait 32 442 couples dont l'homme avait réalisé un examen de sperme pour des problèmes de fertilité. Au total, 89 cas de cancer du testicule ont été diagnostiqués, soit un ratio d'incidence standardisé de 1,6 (IC95% [1,3-1,9]) par rapport à la population générale. Une faible concentration spermatique (ratio d'incidence 2,3), une faible mobilité (2,5) et une plus forte proportion de spermatozoïdes anormaux (3,0) étaient associées à un risque de cancer du testicule [51]. La seconde étude, plus récente, a mis en évidence un risque 20 fois plus élevé de développer un cancer du testicule chez les hommes infertiles présentant des analyses spermatiques anormales [52].

Par ailleurs, une étude de 2010, menée auprès de 100 patients atteints d'un cancer du testicule, a analysé et comparé les caractéristiques spermatiques selon le type histologique. Parmi les 37 patients présentant un séminome, la concentration spermatique moyenne était de

25,98 ± 32,50 millions de spermatozoïdes par mL contre 14,46 ± 14,90 millions de spermatozoïdes par mL chez les 63 non-séminomes. Seule une différence statistique a été observée pour la mobilité totale de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Finalement, les hommes atteints d'un non-séminome semblaient présenter un sperme de moins bonne qualité que ceux atteints d'un séminome [53].

## Fertilité après traitement

Des progrès thérapeutiques majeurs ont été réalisés au cours des 30 dernières années et ont permis de diminuer considérablement la mortalité (45%) de cette pathologie [14], mais les effets délétères des traitements, en particulier l'infertilité, sont toujours une préoccupation majeure de ces jeunes patients qui ne sont pas encore parents. Depuis quelques années, on assiste à une forte augmentation des autoconservations de sperme avant traitement du cancer du testicule [54], la diminution de la fertilité (30%) liée aux effets nocifs des traitements étant clairement établie [6]. Plusieurs autres articles mettent ainsi en évidence une diminution de la fertilité après différents traitements, avec une difficulté plus grande dans la réalisation du projet parental chez des patients atteints d'un cancer du testicule (OR=6,41 ; IC95% [2,72-15,13]) que chez des témoins [55], ou encore un taux plus faible de succès de grossesse après traitement (49%) par rapport à celui observé avant traitement (82%) (p<0,001) [56]. Il faut noter, dans cette dernière étude, qu'aucune différence dans la réussite du projet parental n'a été observée selon le type de traitement (chirurgie seule, radiothérapie, chimiothérapie, p=0,233), contrairement à l'étude de Huyghe et coll. qui observe un effet significativement plus délétère de la radiothérapie que de la chimiothérapie sur la spermatogenèse [6]. Il a également été observé une détérioration de la chromatine de l'ADN du spermatozoïde, toujours présente 24 mois après la fin d'un traitement chimiothérapique [57].

## Conclusion

À ce jour, l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule depuis les 50 dernières années est clairement établie (avec toutefois des différences géographiques régionales et ethniques non encore expliquées), constatation qui doit être mise en parallèle avec une diminution de la production spermatique et une augmentation des pathologies de l'appareil reproducteur masculin. Ce véritable problème de santé publique (en France, plus de 1 500 nouveaux cas de cancer du testicule par an, avec des conséquences importantes pour ces hommes quant à leur fertilité ultérieure) doit inciter la communauté scientifique et les pouvoirs publics à poursuivre le suivi de l'incidence du cancer du testicule (poursuite de l'augmentation ou bien survenue d'une phase de plateau voire de décroissance). Des recherches spécifiques doivent également être menées quant aux facteurs de risque de cette pathologie qui, d'une part, semble multifactorielle (environnementale mais également génétique) et, d'autre part, semble s'articuler sur le plan physiopathologique avec les autres pathologies reproductrices masculines (cryptorchidie, hypospadias, baisse de la spermatogenèse).

## Références

- [1] Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(4):242-53.
- [2] Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer.* 2005;115(5):822-7.
- [3] Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(5):1151-9.
- [4] Huyghe E, Plante P, Thonneau PF. Testicular cancer variations in time and space in Europe. *Eur Urol.* 2007;51(3):621-8.
- [5] Kudjawu Y, Danzon A, Bloch J. Évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France, 1998-2008. *Bull Epidémiol Hebd.* 2012;(7-8-9):106-10.
- [6] Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer.* 2004;100(4):732-7.
- [7] Thonneau PF, Gandia P, Mieusset R. Cryptorchidism: incidence, risk factors, and potential role of environment; an update. *J Androl.* 2003;24(2):155-62.
- [8] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992;305(6854):609-13.
- [9] Suzan F, Paty AC, Gomes Do Espirito Santo E. Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008). *Bull Epidémiol Hebd.* 2012;(7-8-9):103-6.
- [10] Jorgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE, et al. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl.* 2011;34(4 Pt 2):e37-48.
- [11] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidémiol Santé Publique.* 2008;56(3):159-75.
- [12] Walschaerts M, Huyghe E, Muller A, Bachaud JM, Bujan L, Thonneau P. Doubling of testicular cancer incidence rate over the last 20 years in southern France. *Cancer Causes Control.* 2008;19(2):155-61.
- [13] Bergstrom R, Adami HO, Mohner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, et al. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(11):727-33.
- [14] Bray F, Richiardi L, Ekblom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer.* 2006;118(12):3099-111.
- [15] Ekblom A, Akre O. Increasing incidence of testicular cancer—birth cohort effects. *APMIS.* 1998;106(1):225-9; discussion 9-31.
- [16] Møller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control.* 1996;7(2):264-74.
- [17] Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer—experiences of the son. *Int J Epidemiol.* 2010;39(6):1605-18.
- [18] Mieusset R, Bujan L, Massat G, Mansat A, Pontonnier F. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod.* 1995;10(3):613-9.
- [19] Walschaerts M, Muller A, Auger J, Bujan L, Guerin JF, Le Lannou D, et al. Environmental, occupational and familial risks for testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Int J Androl.* 2007;30(4):222-9.
- [20] Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol.* 2004;22(1):2-14.
- [21] Coupland CA, Forman D, Chilvers CE, Davey G, Pike MC, Oliver RT. Maternal risk factors for testicular cancer: a population-based case-control study (UK). *Cancer Causes Control.* 2004;15(3):277-83.
- [22] Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, Hill GB, Coldman AJ, Coppin C, et al. Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada). *Cancer Causes Control.* 1995;6(5):398-406.
- [23] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16(5):972-8.
- [24] Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993;341(8857):1392-5.
- [25] James WH. Further grounds for abandoning the concept of testicular dysgenesis syndrome: a response to the paper of Akre and Richiardi (2009). *Hum Reprod.* 2010;25(4):1084-6.
- [26] Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod.* 2009;24(9):2053-60.
- [27] Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod.* 2010;25(2):295-307.
- [28] Aschim EL, Haugen TB, Tretli S, Grotmol T. Subfertility among parents of men diagnosed with testicular cancer. *Int J Androl.* 2008;31(6):588-94.
- [29] Pettersson A, Kaijser M, Richiardi L, Askling J, Ekblom A, Akre O. Women smoking and testicular cancer: one epidemic causing another? *Int J Cancer.* 2004;109(6):941-4.
- [30] Clemmesen J. Is pregnancy smoking causal to testis cancer in sons? A hypothesis. *Acta Oncol.* 1997;36(1):59-63.
- [31] Tuomisto J, Holl K, Rantakokko P, Koskela P, Hallmans G, Wadell G, et al. Maternal smoking during pregnancy and testicular cancer in the sons: a nested case-control study and a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45(9):1640-8.
- [32] Weir HK, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L. Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *Int J Cancer.* 2000;87(3):438-43.
- [33] Loughlin JE, Robboy SJ, Morrison AS. Risk factors for cancer of the testis. *N Engl J Med.* 1980;303(2):112-3.
- [34] Hardell L, van Bavel B, Lindstrom G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wijkstrom H, et al. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect.* 2003;111(7):930-4.
- [35] McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL. Polychlorinated biphenyls and risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Res.* 2009;69(5):1901-9.
- [36] Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Vagstad N. Testicular cancer and parental use of fertilizers in agriculture. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5(1):3-9.
- [37] Kardaun JW, Hayes RB, Pottern LM, Brown LM, Hoover RN. Testicular cancer in young men and parental occupational exposure. *Am J Ind Med.* 1991;20(2):219-27.
- [38] Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med.* 1999;41(4):279-88.
- [39] Møller H. Work in agriculture, childhood residence, nitrate exposure, and testicular cancer risk: a case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6(2):141-4.
- [40] Pollan M, Gustavsson P, Cano MI. Incidence of testicular cancer and occupation among Swedish men gainfully employed in 1970. *Ann Epidemiol.* 2001;11(8):554-62.
- [41] Rhomberg W, Schmoll HJ, Schneider B. High frequency of metalworkers among patients with seminomatous tumors of the testis: a case-control study. *Am J Ind Med.* 1995;28(1):79-87.
- [42] Guo J, Pukkala E, Kyyronen P, Lindbohm ML, Heikkilä P, Kauppinen T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. *Cancer Causes Control.* 2005;16(2):97-103.
- [43] Bates MN. Registry-based case-control study of cancer in California firefighters. *Am J Ind Med.* 2007;50(5):339-44.
- [44] Foley S, Middleton S, Stitson D, Mahoney M. The incidence of testicular cancer in Royal Air Force personnel. *Br J Urol.* 1995;76(4):495-6.
- [45] Ryder SJ, Crawford PI, Pethybridge RJ. Is testicular cancer an occupational disease? A case-control study of Royal Naval personnel. *J R Nav Med Serv.* 1997;83(3):130-46.
- [46] Finkelstein MM. Cancer incidence among Ontario police officers. *Am J Ind Med.* 1998;34(2):157-62.
- [47] Baumgardt-Elms C, Ahrens W, Bromen K, Boikat U, Stang A, Jahn I, et al. Testicular cancer and electromagnetic fields (EMF) in the workplace: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes Control.* 2002;13(10):895-902.
- [48] Baker JA, Buck GM, Vena JE, Moysich KB. Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control.* 2005;16(3):295-9.
- [49] Møller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ.* 1999;318(7183):559-62.
- [50] Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Skakkebaek NE, Møller H. Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer: a record linkage study. *Hum Reprod.* 2000;15(9):1958-61.
- [51] Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* 2000;321(7264):789-92.
- [52] Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol.* 2005;174(5):1819-22; discussion 22.
- [53] Fraietta R, Spaine DM, Bertolla RP, Ortiz V, Cedenho AP. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2107-12.
- [54] Walschaerts M, Muller A, Daudin M, Hennebicq S, Huyghe E, Thonneau P. Sperm cryopreservation: recent and marked increase in use for testicular cancer compared with Hodgkin disease. *J Androl.* 2007;28(6):801-3.
- [55] Kim C, McGlynn KA, McCorkle R, Zheng T, Erickson RL, Niebuhr DW, et al. Fertility among testicular cancer survivors: a case-control study in the U.S. *J Cancer Surviv.* 2010;4(3):266-73.
- [56] Matos E, Skrbinc B, Zakotnik B. Fertility in patients treated for testicular cancer. *J Cancer Surviv.* 2010;4(3):274-8.
- [57] O'Flaherty C, Hales BF, Chan P, Robaire B. Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1374-9.
- [58] Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365(1546):1697-712.
- [59] Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Milani S, Limonta G, Bertona M, et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect.* 2008;116(1):70-7.
- [60] Whorton D, Milby TH, Krauss RM, Stubbs HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med.* 1979;21(3):161-6.