Épidémiologie des tumeurs germinales : des facteurs de risque trop souvent méconnus.

C. Chargari, R. Kedzierewicz, F.-R Ferrand, L. Védrine.

Service d'oncologie radiothérapie, Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, 74 boulevaard de Port Royal – 75230 Paris Cedex 05.

Résumé

Les tumeurs germinales testiculaires représentent la première cause de cancer solide chez l'adulte jeune. Cependant, les facteurs de risque de cette pathologie restent souvent méconnus. Trois d'entre eux sont pourtant clairement établis : la cryptorchidie, l'antécédent de cancer du testicule controlatéral et les antécédents familiaux. D'autres facteurs sont fortement suspectés, telles les dysgénésies gonadiques, l'infertilité, la gémellité dizygote et l'atrophie testiculaire. Pour toutes les autres associations souvent évoquées (traumatismes, hernies inguinale, hydrocèle…), l'imputabilité reste très incertaine. Ces facteurs de risque méritent d'être parfaitement connus des praticiens pour une meilleure information des personnels militaires et la mise en œuvre de stratégies de prévention et de dépistage efficaces.

Mots clefs : Épidémiologie. Facteurs de risque. Tumeurs germinales testiculaires.

Abstract

EPIDEMIOLOGY OF GERM CELL TUMORS : TOO OFTEN INSUFFICIENTLY DOCUMENTED RISK FACTORS.

Germ cell tumors are the first cause of solid tumors in young adults. However, risk factors for this disease remain insufficiently documented. Three factors have been clearly demonstrated: cryptorchidia, a previous history of controlateral testicular cancer, and a family anamnesis of germ cell tumor. Other factors have been strongly suspected, such as gonadic dysgenesia, infertility, dizigotic twins, and testicular atrophy. For other associations (trauma, inguinal hernia, hydrocela…), the clinical relationship remains uncertain. Improving our knowledge on these mechanisms might help to implement efficient strategies for prevention.

Keywords: Epidemiology. Germ cell tumors. Risk factors.

Introduction.

Première cause de cancers chez l'homme âgé de 15 à 40 ans (1), les cancers du testicule sont à 95 % constitués de tumeurs germinales (TG) (2, 3). Ces dernières sont réparties pour moitié entre tumeurs séminomateuses (4) et tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS), avec un pic d'incidence de 30-45 ans et 20-35 ans, respectivement (5, 6). Il existe cependant un pic d'incidence plus tardif, après 60 ans, pour lequel le séminome constitue l'histologie prépondérante (6). Compte tenu des progrès thérapeutiques et d'une prise en charge plus précoce, la mortalité liée au cancer du testicule diminue, la survie à 5 ans excédant 90 % sur l'ensemble des patients traités (7). Cependant, l'incidence des TG testiculaires est en augmentation, justifiant une réflexion sur d'éventuels facteurs environnementaux. Une étude menée sur neuf registres régionaux français de cancer a ainsi montré que

C. CHARGARI, lieutenant, interne des HA. R. KEDZIEREWICZ, lieutenant, interne des HA. F.-R. FERRAND, médecin principal, praticien confirmé. L. VÉDRINE, médecin en chef, professeur agrégé du Val-du-Grâce.

Correspondance : L. VÉDRINE, Service d'oncologie radiothérapie, HIA du Val-de-Grâce, 74 boulevard de Port Royal – 75230 Paris Cedex 05.

l'incidence du cancer des testicules était passée de 3,1/100 000 en 1975 à 4,8/100 000 en 2000 (taux standardisés sur la population mondiale) (5). Compte-tenu de ses caractéristiques, la population militaire est particulièrement concernée par cette pathologie et une connaissance des facteurs de risque des cancers testiculaires semble indispensable.

Épidémiologie descriptive.

Un facteur formellement identifié : la cryptorchidie.

La cryptorchidie touche 2 % à 5 % des garçons nés à terme (8). Sa physiopathologie fait intervenir des altérations de certaines voies de signalisation (Insulin like factor 3, androgènes) régulant la descente trans-abdominale et trans-inguinale des testicules (9). Une méta-analyse de 21 études cas / témoins a rapporté un risque relatif (RR) de 4,8 (Intervalle de confiance (IC) à 95 % : 4,0-5,7) de développer un cancer testiculaire en cas d'antécédent de cryptorchidie (10). Ces résultats sont discutables compte tenu des biais inhérents aux études rétrospectives, mais l'association épidémiologique entre cancer du testicule et cryptorchidie est aujourd'hui admise. Les deux pathologies ont probablement une origine commune et la réduction partielle du risque de cancer après correction de la cryptorchidie suggère que cette dernière constituerait un facteur de risque indépendant (8). L'âge optimal d'orchidopexie a été l'objet d'une étude rétrospective sur 16 983 patients opérés d'une cryptorchidie (8). Le taux d'incidence du cancer des testicules chez les patients opérés avant 13 ans était de 2,23 (IC à 95 % : 1,58-3,06) alors qu'il était de 5,4 (IC à 95 % : 3,20-8,53) chez les patients opérés plus tard, suggérant un bénéfice à corriger la cryptorchidie avant la puberté.

Associations incertaines.

Alors qu'aucune association, entre TG testiculaires et hernies acquises, n'a été démontrée, les hernies congénitales sont fréquemment associées aux cryptorchidies et pourraient donc constituer un marqueur du risque de cancer testiculaire (1). Il semble également exister un risque accru chez les patients présentant une altération du spermogramme, en particulier quand la concentration de spermatozoïdes est inférieure à 20x106/mL. Ainsi, une étude rétrospective réalisée sur 34 442 patients adressés au laboratoire pour réalisation d'un spermogramme suggère un risque accru de cancer du testicule en cas d'oligozoospermie (11). Aucune étude n'a pu démontrer d'association entre l'hypospadias et le cancer du testicule (12), mais l'augmentation synchrone de l'incidence des deux pathologies suggère un lien causal (13), renforcé par des arguments pathogéniques tels que l'altération de la voie des androgènes dans l'hypospadias (9). Le syndrome de dysgénésie testiculaire, tel que défini par Skakkebaek et al. à partir d'observations épidémiologiques, associe cryptorchidie, hypospadias, infertilité par anomalie du spermogramme et cancer du testicule (14-16). Son expression clinique est très variable, allant d'une anomalie du spermogramme jusqu'à l'association des quatre conditions se manifestant à des âges différents (14). La réalité de cette entité est discutable, mais elle suggère une physiopathologie commune entre infertilité, cryptorchidie, hypospadias, et cancer du testicule.

Rôle de la génétique.

Prédisposition génétique.

Jusqu'à 3 % des patients traités pour une TG testiculaire ont une anamnèse familiale de cancer testiculaire (12). Ainsi, les hommes dont le frère a été traité pour un cancer du testicule ont environ huit fois plus de risques de développer eux-mêmes ce cancer (12). Ils ont également environ quatre fois plus de risques de développer un cancer du testicule si leur père était atteint (12, 17). Cette augmentation du risque dans la fratrie suggère un mode de transmission récessif ou l'existence d'un locus de susceptibilité lié au chromosome X. Cependant, les frères d'âge proche ont un risque supérieur à celui de frères dont la différence d'âge est plus importante (17). Cette observation est en faveur de l'implication de facteurs environnementaux.

En cohérence avec la prévalence des tumeurs testiculaires bilatérales (de 1 % à 5,8 %), le risque relatif de développer une tumeur testiculaire chez un patient précédemment traité pour une tumeur testiculaire controlatérale est estimé à 25 (10, 18). Plusieurs mutations précoces dans l'embryogenèse ont été suggérées, comme celle du gène c-kit codant pour une tyrosine kinase, récepteur d'un Stem Cell Factor (SCF), et qui participe notamment à la régulation de la survie et de la migration des cellules germinales primordiales. Rare dans les TG testiculaires unilatérales (1,3 %), la mutation de c-kit est retrouvée dans plus de 95 % des cas de tumeurs testiculaires bilatérales (19), confirmant l'origine probablement monoclonale des tumeurs bilatérales testiculaires bilatérales.

L'augmentation de la prévalence des TG testiculaires dans certains syndromes héréditaires chromosomiques (syndrome de Klinefelter, dysgénésie gonadique, trisomie 21) est un argument en faveur d'une prédisposition génétique du cancer du testicule (18). Néanmoins, compte tenu de la faible prévalence de ces syndromes et du cancer du testicule, leur association reste incertaine. Le risque de cancer du testicule semble également majoré chez les jumeaux dizygotes (20, 21), confortant ainsi l'hypothèse d'une exposition *in utero* à des facteurs de risque environnementaux.

Facteurs épigénétiques.

Les modifications épigénétiques incluent les variations des profils de méthylation de l'ADN, des altérations de la structure chromatinienne et des modifications post-traductionnelles d'histones. En modifiant l'accessibilité de l'ADN à la machinerie transcriptionnelle, ces modifications interviennent largement dans le développement embryonnaire et l'organogenèse et sont impliquées dans l'expression de gènes cibles de l'oncogenèse des TG testiculaires (22, 23). Ainsi, l'inactivation par méthylation de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs, dont PTEN, pourrait favoriser la transformation des carcinomes *in situ* (CIS) en TG testiculaires (24). En effet, la perte de l'expression d'un allèle dans les cellules germinales primitives confère une vulnérabilité génétique accrue à certains carcinogènes. Les mécanismes enzymatiques impliqués dans l'épigénétique peuvent également être altérés par certains perturbateurs environnementaux carcinogènes avec des conséquences cliniques variables (mort *in utero*, hypofertilité, oncogenèse) (23). Le rôle de l'épigénétique dans la carcinogenèse testiculaire reste cependant peu documenté.

Modèle de carcinogenèse.

Le continuum entre lésions précancéreuses et tumeurs germinales.

Les TG testiculaires passent par une étape non invasive de néoplasie intra-tubulaire correspondant au CIS (24, 25). Il existe des similitudes morphologiques entre cellules de CIS et cellules germinales primitives (26) et plusieurs études montrent que CIS, cellules germinales primitives et gonocytes normaux partagent les mêmes profils d'immunoexpression. C'est le cas par exemple de c-kit, du facteur de transcription TFAP2C (27), ou de marqueurs de pluripotencialité tel OCT3/4 (28) et NANOG (29). L'expression de ces marqueurs diminue normalement avec la différenciation des gonocytes en préspermatogonies. Les cellules de CIS pourraient constituer des cellules germinales précoces ayant arrêté leur différenciation par dérégulation des profils de méthylation et/ou sous l'effet de l'exposition à certains perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) (30). Ces anomalies pourraient également favoriser des dysfonctions de la gamétogenèse et de la stéroïdogenèse, constituant ainsi le rationnel mécanistique du syndrome de dysgénésie testiculaire.

Rôle des perturbateurs endocriniens environnementaux.

Des facteurs environnementaux perturbant le développement testiculaire pendant la vie fœtale semblent favoriser certaines altérations décrites dans le syndrome de dysgénésie testiculaire. Ce développement testiculaire et des organes génitaux externes est soumis à régulation hormonale, en particulier androgénique, d'où l'idée que des perturbateurs endocriniens pourraient faire partie des facteurs environnementaux recherchés. Interférents avec le métabolisme endocrinien normal (31). D'origine synthétique (agent de nettoyage, produit antirouille, plastifiants, pesticides, herbicides, insecticides, fongicides, cosmétiques, produits d'entretien, emballages) ou naturelle (phyto-estrogènes, isoflavonoïdes et lignanes), ces PEE peuvent être retrouvés dans la chaîne alimentaire, par exemple le lait d'origine animale, ou maternelle (32-34).

Différents modèles expérimentaux animaux ont pu montrer que l'exposition aux anti-androgènes pendant la vie fœtale était particulièrement délétère sur le développement génital (35). Outre le lien avec l'hypofertilité, la gamétogenèse et la stéroïdogenèse, les anti-androgènes ont un rôle direct dans la physiopathologie cryptorchidienne. Swan et al. (16) ont ainsi montré le lien cryptorchidie et distance ano-génitale, laquelle diminue chez les enfants exposés *in utero* à certains plastifiants.

In vivo, les xéno-oestrogènes favorisent les malformations génitales, l'hypofertilité et l'oncogenèse, par perturbation de l'organogenèse testiculaire, de la gamétogenèse, et de la stéroïdogenèse (36, 37). Ainsi, le diethylstilbestrol pourrait favoriser le syndrome de dysgénésie testiculaire (37). L'implication des autres oestrogènes est plus difficile à démontrer, compte tenu probablement de l'hétéré des études rétrospectives et des niveaux de dose d'exposition.

Au total, l'hypothèse des PEE contribue à une meilleure compréhension du syndrome de dysgénésie testiculaire, dont l'imputabilité clinique reste cependant incertaine. En effet, les concentrations des divers PEE testés dans les modèles animaux sont bien supérieures à celles retrouvées lors de l'exposition humaine. Cependant, il pourrait exister une fenêtre de susceptibilité accrue à ces PEE lors du développement fœtal (38).

Autres facteurs environnementaux.

Le lien pathogénique entre un traumatisme testiculaire et une tumeur du testicule est fort incertain, mais certaines lésions traumatiques peuvent favoriser le développement d'une atrophie testiculaire (39). Cependant, les études rétrospectives souffrent d'important biais de mémorisation (40). L'obésité ne constitue pas un facteur de risque démontré, mais l'imputabilité de régimes hypercaloriques dans l'oncogenèse testiculaire n'est pas exclue (41). Enfin, aucune démonstration de causalité n'a été faite pour les facteurs suivants: la vasectomie,

Tableau I. Facteurs de risque de cancers testiculaires et niveaux de preuve associés. Adapté d'après Dieckmann *et al.* (10).

Niveau de preuve	Facteurs de risque	Risque relatif
I	Cryptorchidie	3,5 – 17,1
IIa	Tumeur controlatérale	24,8 – 27,6
	Gémellité dizygote	1,5 – 2,4
IIb/IIIa	Infertilité	1,6 - 10
IIIa	Antécédents familiaux de cancers testiculaires	2,15 – 12,3
	Atrophie testiculaire	2,7 – 12,7
IIIb	Traumatisme testiculaires	0,4 – 2,9
	Hernie inguinale	1,1 – 2,9
	Atopie	0,9 – 1,8
	Antécédents infectieux	1 – 3
	Orchite	5,8 – 12,7
	Torsion testiculaire	0,5 – 3
	Hyperthermie scrotale	0 -3,1
	Varicocèle	0,9 – 1,8
	Puberté précoce	0,7 -2
	Acné	0,37 – 1,07
	Niveau socioprofessionnel élevé	0,99 - 2
	Infection HIV	2 - 57
IVa	Dysgénésie testiculaire	jusqu'à 25 %
	Trisomie 21	3,7 -50

le tabagisme, les varicocèles, l'alcool, la circoncision, l'hydrocèle, la torsion testiculaire (10).

Conclusion.

Il existe plusieurs facteurs de risque potentiels de TG testiculaires, avec des niveaux de preuve variables (tab. I). Trois associations ont montré un haut niveau de preuve : la cryptorchidie (niveau I), un antécédent de TG du testicule controlatéral (niveau IIa), un antécédent familial de TG testiculaire (niveau IIIa). Les dysgénésies gonadiques pourraient favoriser la survenue d'une TG testiculaire mais l'absence d'essai contrôlé justifie de ne leur retenir qu'un faible niveau de preuve IVa (10). Trois autres facteurs peuvent êtres considérés comme probables : l'infertilité, la gémellité dizygote et l'atrophie testiculaire. Pour les autres facteurs évoqués, l'imputabilité d'association reste très incertaine. Une connaissance accrue des mécanismes pathogéniques sous-jacents devrait permettre de mieux appréhender les rôles respectifs de l'environnement et de la prédisposition génétique dans l'oncogenèse testiculaire, afin de mettre en œuvre des stratégies de prévention efficaces.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;337:242-53.
2. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. Eur Urol 2008;53:478-96.
3. Camparo P, Houlgatte A. Classification des tumeurs germinales. Encyclopédie médico-chirurgicale, E. Masson, Editor. 2008: Paris.
4. 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;100:732-7.
5. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 2003;170:5-11.
6. Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF, Matthews JP. Trebling of the incidence of testicular cancer in victoria, Australia (1950-1985). Cancer 1991;68:211-9.
7. Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Moller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. Int J Cancer 2006;118:3099-111.
8. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med 2007;356:1835-41.
9. Habert R, Delbes G, Duquenne C, Livera G, Levacher C. Effects of estrogens on the development of the testis during fetal and neonatal life. Gynecol Obstet Fertil 2006;34:970-7.
10. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol 2004;22:2-14.
11. 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;321:789-92.
12. Dong C, Lonnstedt I, Hemminki K. Familial testicular cancer and second primary cancers in testicular cancer patients by histological type. Eur J Cancer 2001;37:1878-85.
13. Aschim EL, Haugen TB, Tretli S, Daltveit AK, Grotmol T. Risk factors for hypospadias in Norwegian boys - association with testicular dysgenesis syndrome? Int J Androl 2004;27:213-21.
14. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001;16:972-8.
15. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ 1992;305:609-13.
16. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. Environ Health Perspect 2000;108:961-6.
17. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. Br J Cancer 2004;90:1765-70.
18. Lutke Holzik MF, Rapley EA, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Nolte IM, Sijmons RH. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. Lancet Oncol 2004;5:363-71.
19. Looijenga LH, de Leeuw H, van Oorschot M, van Gurp RJ, Stoop H, Gillis AJ, et al. Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ-cell tumors. Cancer Res 2003;63:7674-8.
20. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. Lancet 1997;350:1723-8.

21. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Mangtani P, Maconochie NE. Risk factors for testicular cancer: a case-control study in twins. Br J Cancer 1999;80:1098-102.
22. Lind GE, Skotheim RI, Lothe RA. The epigenome of testicular germ cell tumors. APMIS 2007;115:1147-60.
23. Godmann M, Lambrot R, Kimmins S. The dynamic epigenetic program in male germ cells: Its role in spermatogenesis, testis cancer, and its response to the environment. Microsc Res Tech 2009;72:603-19.
24. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. Lancet 2006;367:754-65.
25. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. Lancet 1972;2:516-7.
26. Rajpert-de Meyts E, Hoei-Hansen CE. From gonocytes to testicular cancer: the role of impaired gonadal development. Ann N Y Acad Sci 2007;1120:168-80.
27. Hoei-Hansen CE, Nielsen JE, Almstrup K, Sonne SB, Graem N, Skakkebaek NE, et al. Transcription factor AP-2gamma is a developmentally regulated marker of testicular carcinoma in situ and germ cell tumors. Clin Cancer Res 2004;10:8521-30.
28. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, de Gouveia Brazao CA, Gillis AJ, van Roozendaal KE, et al. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. Cancer Res 2003;63:2244-50.
29. Hoei-Hansen CE, Almstrup K, Nielsen JE, Brask Sonne S, Graem N, Skakkebaek NE, et al. Stem cell pluripotency factor NANOG is expressed in human fetal gonocytes, testicular carcinoma in situ and germ cell tumours. Histopathology 2005;47:48-56.
30. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Brondum-Nielsen K, Müller J, Skakkebaek NE. Developmental arrest of germ cells in the pathogenesis of germ cell neoplasia. APMIS 1998;106:198-204.
31. Di Vizio D, Cito L, Boccia A, Chieffi P, Insabato L, Pettinato G, et al. Loss of the tumor suppressor gene PTEN marks the transition from intratubular germ cell neoplasias (ITGCN) to invasive germ cell tumors. Oncogene 2005;24:1882-94.
32. Mauduit C, Florin A, Amara S, Bozec A, Siddeek B, Cunha S, et al. Long-term effects of environmental endocrine disruptors on male fertility. Gynecol Obstet Fertil 2006;34:978-84.
33. Davies TW, Palmer CR, Ruja E, Lipscombe JM. Adolescent milk, dairy product and fruit consumption and testicular cancer. Br J Cancer 1996;74:657-60.
34. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ Health Perspect 2006;114:270-6.
35. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, et al. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. Environ Health Perspect 2006;114:1133-8.
36. Wolf CJ, LeBlanc GA, Ostby JS, Gray LE Jr. Characterization of the period of sensitivity of fetal male sexual development to vinclozolin. Toxicol Sci 2000;55:152-61.
37. Fontaine E, Hajri M, Beurton D. Cryptorchidie, in Encyclopédie médico-chirurgicale, E. Masson, Editor. 1995: Paris.
38. Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. Environ Health Perspect 2008;116:149-57.
39. Vistisen K, Loft S, Olsen JH, Vallentin S, Ottesen S, Hirsch FR, et al. Low CYP1A2 activity associated with testicular cancer. Carcinogenesis 2004;25:923-9.
40. Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Is the incidence of testis cancer related to trauma or temperature? Br J Urol 1988;61: 518-21.
41. Dieckmann KP, Hartmann JT, Classen J, Diederichs M, Pichlmeier U. Is increased body mass index associated with the incidence of testicular germ cell cancer? J Cancer Res Clin Oncol 2009;135:731-8.