

Référentiels Cancer et fertilité

1. Préservation de la fertilité dans le parcours personnalisé de soins
2. Préservation de la fertilité chez la femme
3. Préservation de la fertilité chez l'homme
4. Préservation de la fertilité chez l'enfant et l'adolescent



GO-AJA
Groupe
Onco-hématologie
Adolescents
et Jeunes Adultes

Cancer et fertilité

Contributeurs

Coordination

Blandine Courbiere (RRC PACA-Corse) / Eric Huyghe (Groupe d'Activité Médecine de Reproduction–CHU Toulouse)

Méthodologie

Fadila FARSI (RESC-RA; C3R AFSOS)

Membres du groupe de travail

Femme

Elise Barel (RRC PACA-Corse), Pierre Bondil (RESC-RA), Jérôme Delotte (RRC PACA-Corse), Imen Fatfouta (RRC PACA-Corse), Marie Guidicelli (RRC PACA-Corse), daniel Habol (RRC ONCO Rhône-Alpes), Jean-Michel Hannoun-Levy (RRC PACA-Corse), Michèle Pibarot (RRC PACA-Corse), Géraldine Porcu-Buisson (RRC PACA-Corse), Magali Provansal-Cheylan (RRC PACA-Corse), Jocelyne Rouzier (RRC PACA-Corse), Jacqueline Saias-Magnan (RRC PACA-Corse), Emmanuelle Thibault (RRC PACA-Corse), Laurence Vanlemmens (RRC Nord-Pas de Calais).

Homme

Louis Bujan (CECOS Midi-Pyrénées), Pierre Bondil (RESC-RA), Myriam Daudin (CECOS Midi-Pyrénées), Daniel Habol (RESC-RA), Nathalie Moinard (CECOS Midi-Pyrénées), Nadjet Nouri (CECOS Midi-Pyrénées), Jacqueline Saias-Magnan (RRC PACA-Corse), Marie Walschaerts (EA 3694)

Enfants et Adolescents

Claire BERGER, Hélène SUDOUR; Cécile Teinturier Odile.OBERLIN, Hélène PACQUEMENT; Françoise AUBIER; Marie-Dominique TABONE; Perrine MAREC-BERARD; Gérard MICHEL; Valérie LAURENCE; Valérie Bernier-Chastagner; Lise DURANTEAU.

Relecture

Florence Duffaud (RRC PACA-Corse), Catherine Poirot (RRC de Paris-île de France), Christine Decanter (RRC Nord-Pas de Calais) ; Fadila FARSI (RESC-RA) , Nathalie RIVES (Fédération des CECOS)

Approbateurs (participants aux ateliers des J2R du 01/12/11)

APPERT Brigitte, Cadre de santé ;ONCOCHA ; HABOLD Daniel, Oncologue médical, CH Chambéry , Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes, ; DE LA LONDE Clémence, Infirmière, APHP, Pitié SALPETRIERE, ONCORIF ; DEBREUVE Adeline, interne , CHU REIMS ONCOCHA - DELOTTE Jérôme, Gynécologue, CHU NICE, ONCOPACA ; DUMONT Alizée, Assistante, Espace Santé Cancer Rhône-Alpes ; DUMONT Marjorie , Assistante , Espace Santé Cancer Rhône-Alpes ; DZIUBA Laura, Infirmière CHU DE REIMS, ONCOCHA ; FERRY Régine, Onco-Hématologue, Centre Paul Strauss, réseau CAROL ; GIUDICELLI Marie, Infirmière, Hôpital Pasteur , Nice , ONCOPACA

Cancer et fertilité**Sommaire****I. GENERALITES**

I.1. Introduction générale	5
Pourquoi un référentiel cancer et préservation de la fertilité ?	5
Objectifs du référentiel	6
I.2. L'information : pour qui ?	7
I.3. La préservation de la fertilité : pour qui ?	8
I.4. La fertilité dans le parcours personnalisé de soins	10
I.5. La préservation de la fertilité : qui peut en parler?	12

II. PRESERVATION DE LA FERTILITE CHEZ LA FEMME 14

II.1. Rappels de physiologie de la reproduction	15
II.2. La préservation de la fertilité féminine: Comment ?	25
FIV et conservation embryonnaire	26
Conservation des ovocytes matures	27
Conservation des ovocytes immatures	28
Conservation de tissu ovarien	29
Cas particulier du cancer du sein chez la femme < 35 ans	31
II.3. La préservation de la fertilité féminine: Pour quels résultats?	32
II.4. Cas particulier de la conservation de tissu ovarien : Quels risques après greffe ?	33
II.5. La préservation de la fertilité féminine: Qui doit en parler ? Quand ? Comment ?	34
II.6. Les problèmes éthiques	35
II.7. La préservation de la fertilité féminine: Les alternatives	37
II.8. Contraception & Cancer	38

Cancer et fertilité**Sommaire (suite)**

III. PRESERVATION DE LA FERTILITE CHEZ L'HOMME	41
III.1. Rappels de physiologie de la reproduction	42
III.2. Conservation de sperme	50
L'autoconservation de sperme	51
Problématique du cancer du testicule et de la maladie de Hodgkin	55
Retour de la fertilité : proposition d'un rythme de surveillance	56
L'aide médicale à la procréation	57
III.3. Comment parler au patient des questions de fertilité après cancer ?	59
Conseils de communication	59
Sensibilités culturelles et religieuses	60
Questions habituelles que posent les hommes au moment du prélèvement de sperme	61
III.4. Problèmes éthiques	62
IV. PRESERVATION DE LA FERTILITE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT	63
Généralités	64
Les problèmes éthiques	65
Risques et préservation selon les traitements	66
Evaluation du risque d'infertilité	72
L'autoconservation de sperme	74
La conservation de tissu testiculaire	75
Parler aux adolescents de la conservation de sperme	76
Surveillance après traitement	77
V. ANNEXES	79

Cancer et fertilité

I.1. Pourquoi un référentiel Cancer et préservation de la fertilité ?

Progrès médicaux = Amélioration de la survie après cancer

- Survie à 5 ans > 80 % pour le cancer du sein, la maladie de Hodgkin et le cancer du testicule
- La survie à 5 ans donnerait une estimation fiable de la probabilité de guérison (Source INCa 2010).
- Un enfant sur 460 aura un cancer au cours des quinze premières années de sa vie. (Données globocan.iarc.fr)

Progrès sociétaux = Préparer l'après-cancer

- Infertilité = pathologie à part entière pour l'OMS.
- Les plans cancer recommandent la réadaptation et la réinsertion psycho-sociale par l'accès aux soins de support.
- Patient(e)s / couples demandeurs d'informations concernant leur capacité à *concevoir* après un traitement pour cancer et sur les solutions pouvant leur être proposées pour mener à bien leur projet parental.

L'offre de soins se met en place, mais il y a encore un manque d'information concernant les nouvelles techniques de préservation de la fertilité avec le développement de consultations d'oncofertilité spécialisées → Manque de communication et problème d'égalité d'accès aux soins.

Cancer et fertilité

I.1.Objectifs du référentiel

Sur le plan individuel

- **Sensibiliser** tous les soignants sur la notion de préservation de la fertilité avant traitement potentiellement stérilisant chez l'homme, la femme jeune et l'enfant.
- **Obligation d'information des patient(e)s** (médico-légale)
- **Informé et former médecins et soignants** (socle de connaissance) à **repérer les indications et les situations à risque de stérilité après cancer** afin d'orienter si besoin les patients vers un centre référent de préservation de la fertilité.

Le parcours du patient = organisation en équipe pluridisciplinaire

- **Intégrer** la problématique de la fertilité dans le **parcours personnalisé de soins**
- **Développer un travail en réseau** entre les soignants et les centres de préservation de la fertilité → Mise en place de RCP multidisciplinaire spécifique

Cancer et fertilité

I.2. L'information : pour qui ?

L'accès à l'information pour les patients est une obligation légale pour les professionnels : « *Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ...* » * :

* *Règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP (3/08/2010)*

L'information pour tout patient :

- Quel que soit son sexe,
- Quel que soit son âge (enfant, adulte)
- Quelle que soit sa situation familiale (célibataire, en couple avec ou sans désir d'enfant)
- Quel que soit le pronostic vital, et le handicap éventuel
- Avant tout traitement potentiellement stérilisant et/ou mutagène

Cancer et fertilité

I.3. La préservation de la fertilité : pour qui ?

Nourrissons – enfants Congélation de tissu germinal	
Sexe masculin Tissu testiculaire	Sexe féminin Tissu ovarien
<ul style="list-style-type: none">• Avant traitement ayant un risque > 90 % de stérilité• Après information et consentement parental	
<ul style="list-style-type: none">• Limites à discuter selon pronostic et état de santé : Ex: thrombopénie, AEG ...• Limites selon décision parentale	

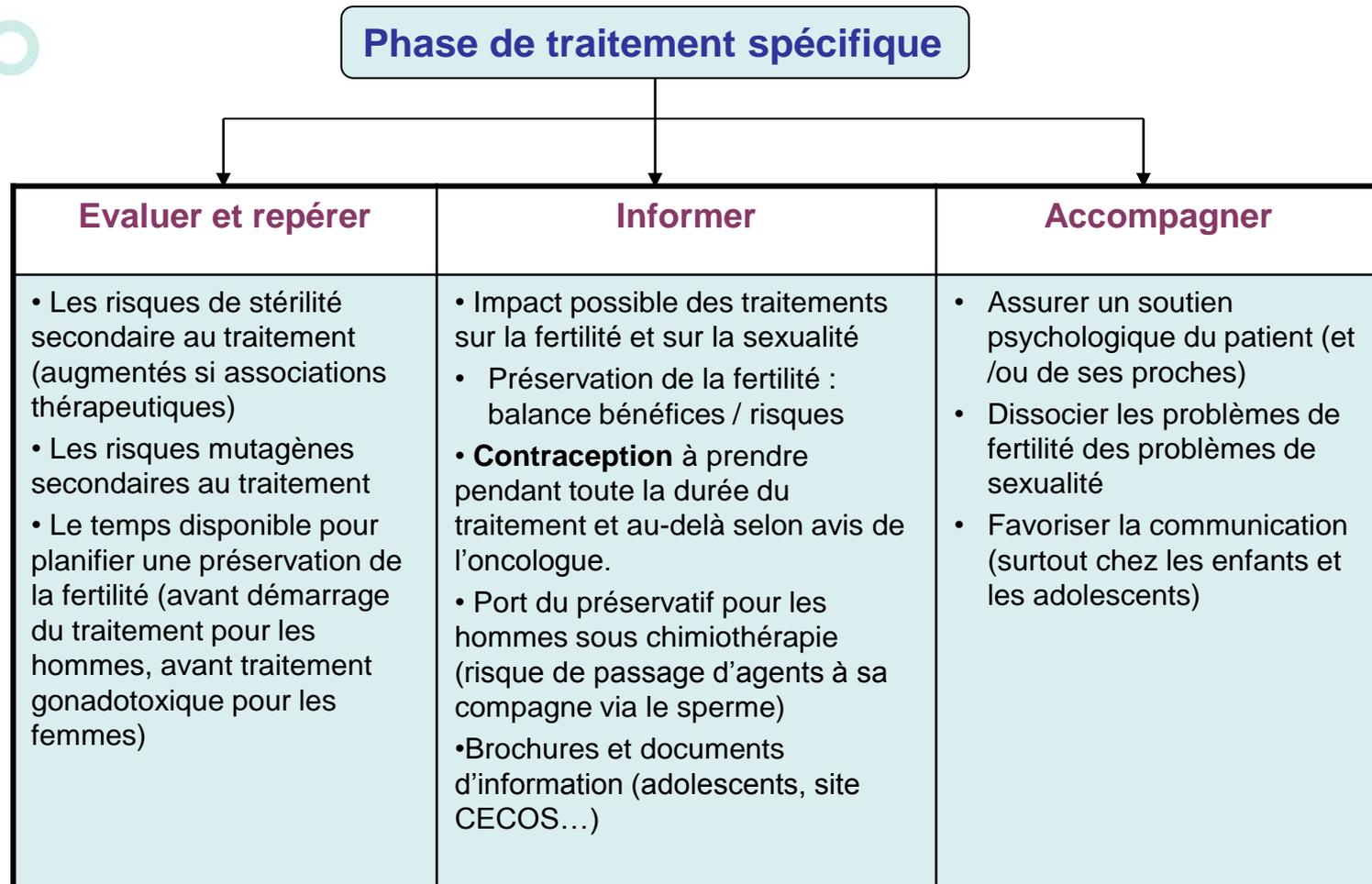
Cancer et fertilité

I.4. La préservation de la fertilité : Pour qui ?

<p>Homme pubère <i>Autoconservation de spermatozoïdes</i> <i>(Masturbation/ vibromasseur/ Electroéjaculation/ prélèvement chirurgical)</i></p>	<p>Femme pubère <i>Conservation de tissu ovarien / Conservation d'ovocytes ou d'embryons</i></p>
A partir de 12 ans	Limite d'âge selon techniques et réserve ovarienne, en général < 35 ans
Célibataire ou en couple	Limites selon âge, statut hormonal, situation familiale et projet parental
Limite d'âge lors de l'utilisation ultérieure des paillettes en AMP: (60 ans environ)	Limites selon état de santé : <ul style="list-style-type: none"> - Coelioscopie : thrombopénie, altération de l'état général - Stimulation de l'ovulation : réserve ovarienne insuffisante, urgence à débiter le traitement
Avant traitement potentiellement stérilisant et/ou mutagène	Limites selon toxicité du traitement : <ul style="list-style-type: none"> - Conservation de tissu ovarien que si trt # castrateur

Cancer et fertilité

I.5. Préservation de la fertilité dans le parcours personnalisé des soins



Cancer et fertilité

I.5. Préservation de la fertilité dans le parcours personnalisé des soins

Phase de suivi post thérapeutique
Suivi spécialisé +++

S'informer de la réponse au traitement	Evaluer la reprise de la fonction de reproduction	Informier et conseiller en cas de projet parental
<p>Type de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doses cumulées reçues pour chaque médicament • Dates début/arrêt traitement • Durée du traitement • Date dernières nouvelles <p>Effet du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guérison • Récidive • Décès 	<p>Homme : proposer un spermogramme de contrôle grossesse spontanée dans le couple ☞ <i>Annexe 3 : le Spermogramme (Normes OMS) page 82</i></p> <p>Femme : reprise des cycles / grossesse spontanée; Bilan hormonal évaluant la réserve ovarienne + échographie pelvienne (utérus + ovaires) +/- Traitement hormonal substitutif</p> <p>Enfant : Adresser au Référent endocrinologue pédiatre pour évaluation et prise en charge du déficit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance du développement pubertaire • Si besoin, induction pubertaire • Chez la fille, si puberté spontanée et ménarchie, discuter une cryoconservation des ovocytes au décours du traitement si signes biologiques et échographiques d'IOP en voie d'installation. 	<p>Entretiens pluri- disciplinaires avec accompagnement psychologique : Evaluer les possibilités de grossesse spontanée, ou après AMP en fonction du délai écoulé depuis arrêt du traitement de la production gamétique et d'un atcd éventuel de préservation gamétique.</p> <p>Homme : Discuter recours AMP avec paillettes ou essai de grossesse spontanée</p> <p>Femme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer les possibilités de préservation secondaire de la fertilité au décours du traitement si conservation des cycles malgré altération de la réserve ovarienne. • si IOP, informer sur le don d'ovocyte ou l'adoption.

Cancer et fertilité

I.5. Cancer et préservation de la fertilité femme : Qui peut en parler et quand ?

Au cours de la consultation d'annonce :

oncologues médicaux, gynécologues, chirurgiens, radiothérapeute, Infirmière coordinatrice cancer

Objectifs :

- Délivrer une information fiable et adaptée à chaque patiente et répondre à leur questionnement.
- Entendre la demande des patientes, reconnaître leur souhaits.

Modalités de l'annonce du cancer et des conséquences des traitements, comme la toxicité gonadique

- Recevoir le (la) patient(e) / le couple/ les membres de la famille dans un lieu confortable
- Nécessité de leur consacrer du temps
- L'annonce de la maladie doit être claire, précise, en utilisant un vocabulaire simple et en évitant les termes médicaux trop complexes.
- S'assurer alors qu'ils ont bien compris et rester disponible pour répondre à leurs questions.



Orienter rapidement vers des professionnels de santé spécialisés en préservation de la fertilité :
biologistes de la reproduction, médecins de la reproduction spécialisés.

Cancer et fertilité

I.5. Cancer et préservation de la fertilité homme : Qui peut en parler et quand ?

Proposition systématique d'autoconservation de sperme avant tout début de chimiothérapie

Rendez-vous en urgence dans un centre agréé pour l'autoconservation de sperme

Sérologies : TPHA, VDRL, sérologies hépatite B et C, VIH 1 et 2 (+/- HTLV 1 et 2)

Rédiger un courrier destiné au biologiste de la reproduction pour transmission des informations oncologiques

Cancer et fertilité

II. Préservation de la fertilité chez la femme





II.1. Rappels / Etat actuel des connaissances chez la femme/ la réserve folliculaire

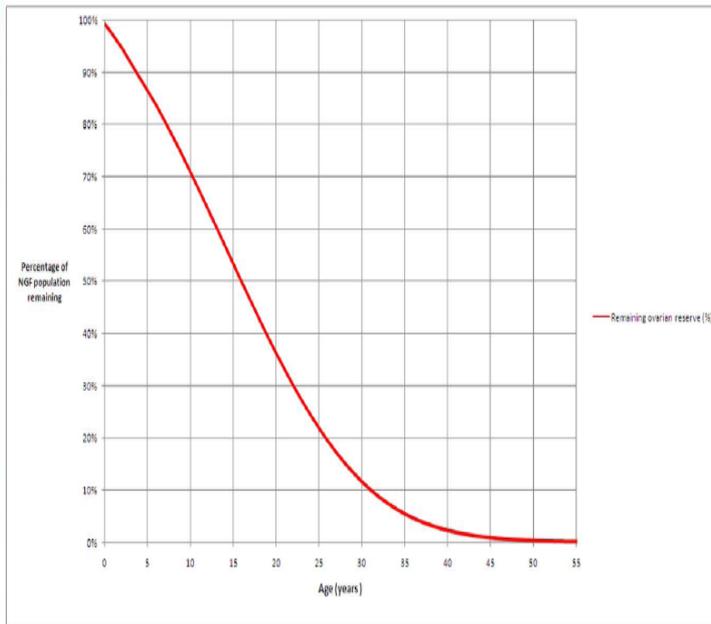


Fig. 1 Diminution de la réserve ovarienne folliculaire en fonction de l'âge, expliquant la baisse physiologique de la fertilité chez la femme. Wallace et Kelsey, 2010

Le capital folliculaire est constitué par un **stock définitif et génétiquement déterminé de cellules germinales** formées au cours de la vie fœtale pour la totalité de la vie reproductive.

La quantité de follicules intra-ovariens chute progressivement de la naissance jusqu'à la ménopause par des phénomènes d'atrésie et d'ovulation (Cf. Fig.1)

Très schématiquement, à partir de la puberté, la croissance folliculaire en vue d'une ovulation entraîne une sécrétion cyclique d'oestrogènes. Les règles sont la traduction clinique de ce phénomène



II.1. Rappels/ Etat actuel des connaissances chez la femme/ Conséquences d'une destruction des follicules ovariens

Toute destruction de la réserve folliculaire peut être à l'origine d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP), appelée improprement « ménopause précoce ».

Après chimiothérapie gonadotoxique, la destruction des follicules intra-ovariens en croissance explique les aménorrhées post-chimiothérapie transitoires. Cependant, la réapparition des règles ne signifie pas que la réserve ovarienne est normale. Seul un bilan hormonal et échographique spécialisé pourra l'évaluer.

Lorsque la quasi-totalité de la réserve ovarienne a disparu, les règles s'arrêtent, avec pour conséquence un manque d'œstrogènes responsable de symptômes parfois invalidants (ex: bouffées de chaleur, sécheresse vaginale avec douleurs pendant les rapports), d'un risque d'ostéoporose. Avant l'âge de 40 ans, un traitement hormonal substitutif devra être discuté en l'absence d'une contre-indication à une oestrogénothérapie.

En cas d'arrêt des règles sur plusieurs années avec un bilan montrant une IOP, les chances de grossesse sont exceptionnelles; avec cependant des cas de grossesse spontanée par des phénomènes de reviviscence ovarienne.



Mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité chez la femme /Chimiothérapie

La Gonadotoxicité est fonction de:

- Age de la patiente (Réserve ovarienne folliculaire)
- Classe d'agent , voie d'administration, dose
- Fréquence des cures
- Association de drogues

Informations concernant la toxicité des agents de chimiothérapie disponibles sur le site du Centre de Référence sur les agents tératogènes (CRAT) www.lecrat.org

TOXICITE DIRECTE SUR LES FOLLICULES OVARIENS

Certains protocoles ont un risque prévisible > 90 % d'induire une IOP avec un risque élevé de stérilité: agents alkylants à forte dose +++

→ Information indispensable +++

→ Préservation de la fertilité à discuter

Souvent, difficulté d'évaluer le risque d'IOP car la gonadotoxicité survient de manière aléatoire

→ Récupération de la fonction ovarienne peu prévisible (Larsen et al., 2003)

Destruction des follicules en croissance
→ Aménorrhée temporaire chimio-induite.

Destruction des follicules primordiaux
→ IOP



Mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité chez la femme / Chimiothérapie

Toxicité sur les ovaires

Fonction endocrine

Sécrétion d'oestrogènes, progestérone, androgènes à partir de la puberté jusqu'à la ménopause.

Toxicité aiguë

- Fréquente
- Aménorrhée chimio-induite (ACI) par destruction des follicules en croissance et arrêt de la sécrétion endocrine.
- **Réversibilité possible** mais inconstante

Conséquences a long terme

IOP pour certaines patientes par destruction des follicules de réserve avec **carences hormonales** et leurs conséquences propres (risque d'ostéoporose, troubles de la sexualité...)

Reproduction

Production d'ovocytes matures aptes à la fécondation

Toxicité aiguë = tératogénicité

- Survenue d'une grossesse rare mais possible en cours de chimiothérapie
→ Nécessité d'une contraception +++
- Diminution des marqueurs de la réserve ovarienne en cours de chimiothérapie (Decanter et al., 2010)

Conséquences a long terme

Diminution de la fertilité voire **stérilité** par destruction des follicules de réserve.
Non réversible car les ovocytes ne se divisent pas (absence de cellules souches dans l'ovaire).



Mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité chez la femme/ Chimiothérapie

Les données publiées relatent l'impact de la chimiothérapie sur le risque d'aménorrhée chimio-induite (ACI) (définie de façon variable selon les auteurs), sans mesure de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

Ce risque est fonction du **type d'agents de chimiothérapie**, de la **dose cumulée** et de l'**âge** de la patiente (et surtout de sa réserve folliculaire avant traitement).

Risque élevé > 80 % ACI	Risque modéré 30-70 % ACI	Risque faible < 20 % ACI	Aucun risque	Risque inconnu
6 CMF, FEC, FAC F > 39 • Agents alkylants : Cyclophosphamide HD ++ Busulfan Melphalan Ifosfamide Chlorambucil • Protocoles avec Procarbazine (ex MOPP, COPP, MVPP, BEACOPP)	6 CMF, FEC, FAC (entre 30 et 39 ans) AC (Age > 39 ans)	6 FEC, FAC F < 30 AC F 30-39 • Protocoles sans alkylant : ex ABVD, CHOP, COP • Anthracycline +cytarabine	Méthotrexate Fluoro-Uracile Vincristine	Taxanes * Oxaliplatine Irinotecan Thérapies ciblées

* protocoles comportant des taxanes en adjuvant ou néoadjuvant pour cancer du sein montrent une incidence ACI très variable selon les auteurs (mais hétérogénéité des critères d'évaluation, et âge de la population).

Cancer et fertilité



Chez les enfants / adolescents

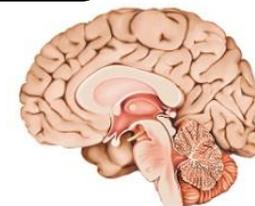
Risques pour la fertilité à long terme des filles selon les traitements reçus

Non évalué	Risque faible	Risque modéré d'infertilité et/ou d'insuffisance ovarienne prématurée	Risque élevé de castration dès l'administration du traitement
			Proposition de cryoconservation de cortex ovarien avant ces traitements
Taxane Oxaliplatine Irinotecan Thérapies ciblées Carboplatine Cisplatine	Antimétabolites: Azathioprine Fludarabine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine, Cytarabine Vinca-alkaloïdes: Vincristine, Vinblastine Antibiotiques: Bleomycine, Actinomycine D Anthracyclines: Doxorubicine Epipodophylotoxines Etoposide	Alkylants Cyclophosphamide (>6 g/m ²) Ifosfamide (>60 g/m ²) Lomustine (360 mg/m ²) Procarbazine (> 6 g/m ²) Melphalan (140 mg/m ²)	Busulfan (600mg/m ²) Thiotepa (> 600 mg/m ²) Radiothérapie Irradiation Corps Total (ICT) Pelvienne (≥ 4Gy sur 2 ovaires/ ≥ 15gy utérus) Craniospinale (si ovaires dans le champ d'irradiation) Radiosensibilité ovarienne Dose unique plus délétère que dose fractionnée Risque élevé d'insuffisance ovarienne - RT abdominale ou pelvienne ≥15 Gy RT crânienne ≥ 40 Gy Risque intermédiaire insuffisance ovarienne RT abdopelvienne 10 à 15 Gy Radiosensibilité utérine Dommage potentiellement irréversible 14 à 30 Gy

Cancer et fertilité



Mécanismes physiopathologique de la gonadotoxicité chez la femme / Radiothérapie



Type d'irradiation ?

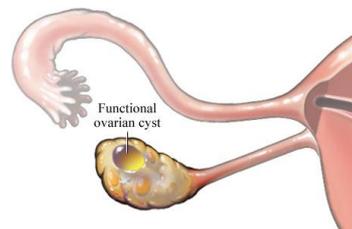
Irradiation directe
Ovaires et Utérus

Irradiation de l'axe
hypothalamo-hypophysaire

Irradiation Corporelle Totale
Abdomen /Pelvis

Irradiation
cranio-encéphalique > 24 Gy

Effets de l'irradiation fonction de
Dose
Fractionnement
Age



DL50* ovocytes < 2 Gy

* Dose au-delà de laquelle plus de 50% des ovocytes sont détruits



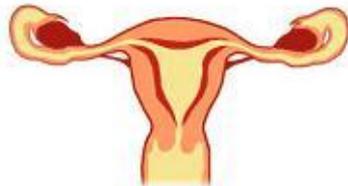
de 14 à 30 Gy

↓ Vascularisation
↓ Elasticité
→ ↑ risque de prématurité,
de retard de croissance intra-utérin

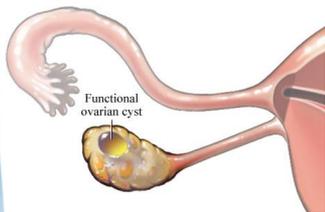


Mécanismes physiopathologique de la gonadotoxicité chez la femme / Radiothérapie

- Les techniques actuelles de RT permettent de mieux éviter les organes à risque (OAR) quand cela est carcinologiquement possible
- Possibilité d'estimer la dose reçue par l'OAR



Fibrose délétère sur l'utérus à partir de 14 Gy et marquée au delà de 30 Gy. Fibrose d'autant plus marquée que la RT a été délivrée à un âge jeune. THS efficace si D < 30 Gy et RT avant la puberté.



Ovaires : Une dose reçue < 4 Gy sur les 2 ovaires permet une puberté et une fertilité.

La pertinence d'une transposition ovarienne doit être discutée avec le radiothérapeute en fonction de l'évaluation de la dose.



Prévention de la gonadotoxicité ovarienne / Place des agonistes LH-RH

Agonistes LH-RH (*Oktay et al., 2007*)

- Hypothèse de « mise au repos des ovaires »: les agonistes de la LH-RH diminueraient la perte folliculaire en inhibant l'entrée en croissance des follicules.
- Deux études randomisées récentes:
 - Pas d'intérêt dans le cancer du sein concernant le taux d'aménorrhée post-chimiothérapie et la réserve ovarienne (suivi sur 5 ans, n = 124) Munster et al., 2012
 - Bénéfice sur le taux d'aménorrhée post-chimiothérapie à 12 mois (OR = 0,28 ; 95% CI: 0,14 – 0.59). Pas d'évaluation des marqueurs de la réserve ovarienne. Del mastro et al., 2011
- Pas de bénéfices montrés sur les taux de grossesse à distance (Chen et al., Cochrane 2011)
- Parfois administrés en raison des bénéfices « secondaires »: aménorrhée utile en cas de chimiothérapie thrombopéniante, blocage de l'axe gonadotrope donc effet contraceptif.

Administration préventive des agonistes de la LH-RH n'est actuellement pas recommandée en dehors de protocoles de recherche .

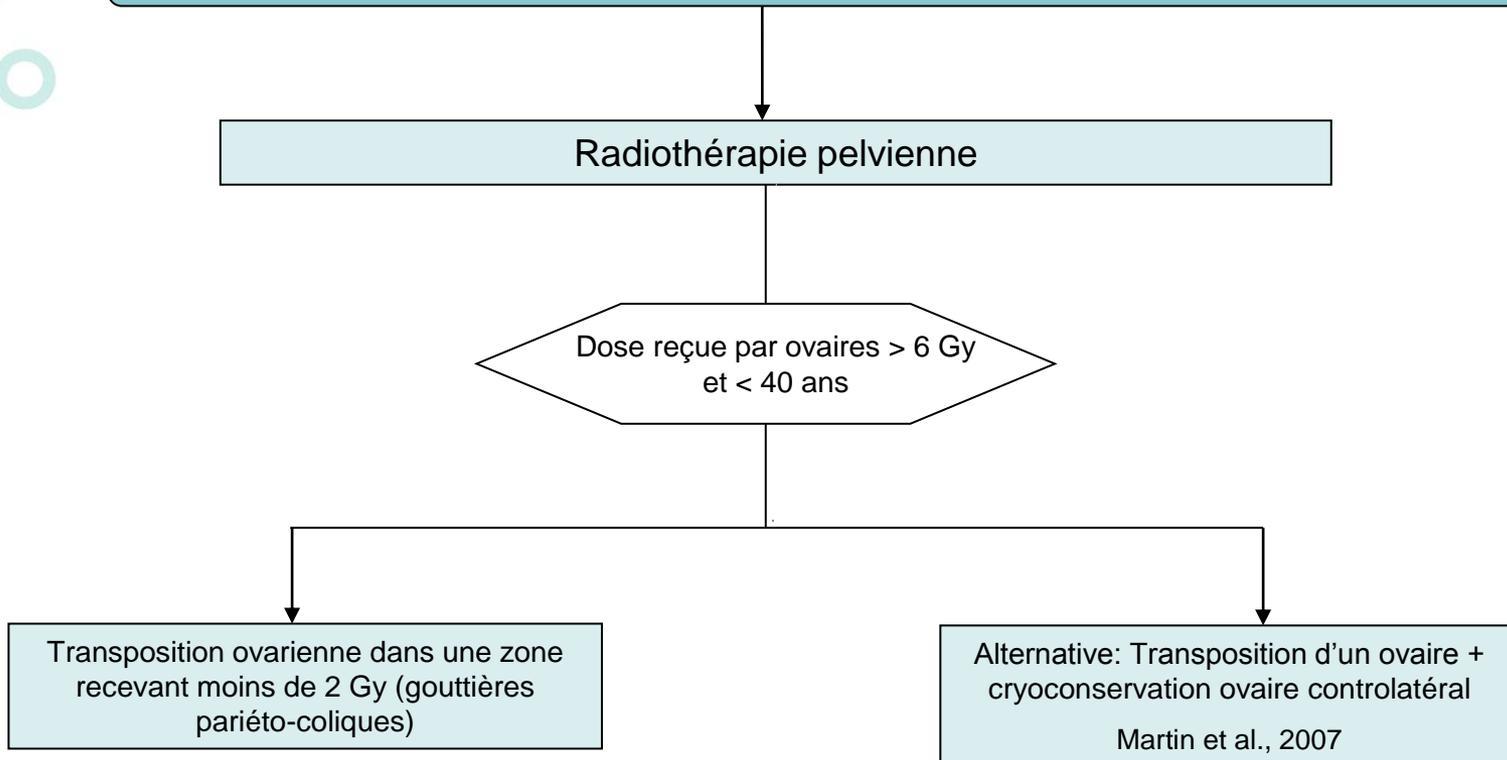
[Chen H, Li J, Cui T, Hu L.](#) Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2011 Nov 9;(11):CD008018

[Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, Xu P, Carter WB, Minton SE.](#) Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. [J Clin Oncol.](#) 2012 Feb 10;30(5):533-8.

[Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, Giordano M, Garrone O, Pronzato P, Bighin C, Levaggi A, Giraudi S, Cresti N, Magnolfi E, Scotto T, Vecchio C, Venturini M.](#) Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. [JAMA.](#) 2011 Jul 20;306(3):269-76.



Prévention de la gonadotoxicité ovarienne / Place de la transposition ovarienne



☞ La transposition ovarienne permet à la fois de préserver une fonction endocrine et de protéger une partie des follicules contre les rayons (mais protection que partielle) → grossesses spontanées ou obtenues par FIV avec ou sans repositionnement.

Risque carcinogène si métastase ovarienne (Morice et al. 2001)

↑ Kystes ovaires : # 25 % (Morice et al. 2000)



II.2. La préservation de la fertilité féminine : Comment ?

Les techniques suivantes sont décrites à titre informatif.

Le choix de la technique sera à discuter en réunion pluridisciplinaire d'oncofertilité par l'équipe d'AMP et avec les médecins référents de la pathologie. ➤ *Annexe 2 : Proposition de fiche oncofertilité Adulte – Femme* [page 81](#)

II.1.1. FIV et conservation embryonnaire

II.1.2. Conservation des ovocytes matures

II.1.3. Conservation des ovocytes immatures

II.1.4. Conservation de tissu ovarien

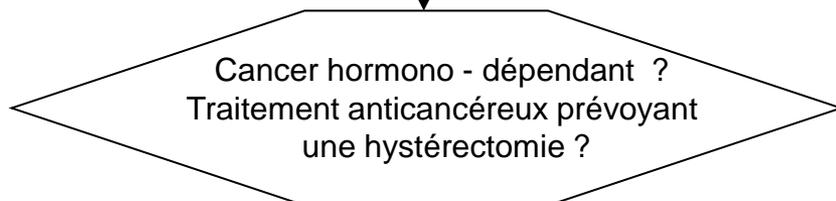
II.1.5. Cas particulier du cancer du sein chez la femme < 35 ans



II.2.1. FIV et conservation embryonnaire

Conditions à respecter:

- Patiente adulte en couple, envisageant un projet parental (**impossible si patiente prépubère ou célibataire**)
- Nécessité d'un intervalle libre de 3 semaines pour pouvoir induire l'ovulation



QUESTIONS ETHIQUES SPECIFIQUES

- Couple « stable »?: délai de vie commune, enfant(s) déjà né(s)), réalité d'un désir d'enfant partagé (transfert des embryons conditionné par la « survie du couple »; si séparation, choix douloureux entre arrêt de la conservation ou don à la recherche)
- FIV proposée « en urgence » avec projection dans un projet parental parfois jusque là non envisagé par le couple, décision du conjoint +/- imposée avec risque de sentiment de culpabilité si refus.

Avantages:

Congélation embryonnaire bien maîtrisée : technique offrant probablement le plus de chances de grossesse (env. 30 %)*

* Enquête nationale GRECOT 2011

Inconvénients:

Risque de retarder le début du traitement anticancéreux

Réponse parfois médiocre à l'induction si atcd de chimiothérapie

Peu de données et de suivi à long terme sur les résultats de FIV réalisées dans ce contexte.

II.2.2. Conservation des ovocytes matures

Cancer et fertilité



Conditions à respecter:

- Patiente pubère
- Nécessité d'un intervalle libre de 2 semaines pour pouvoir induire l'ovulation

A discuter:

Cancer hormono - dépendant
Traitement anticancéreux
prévoyant une
hystérectomie

Avantages :

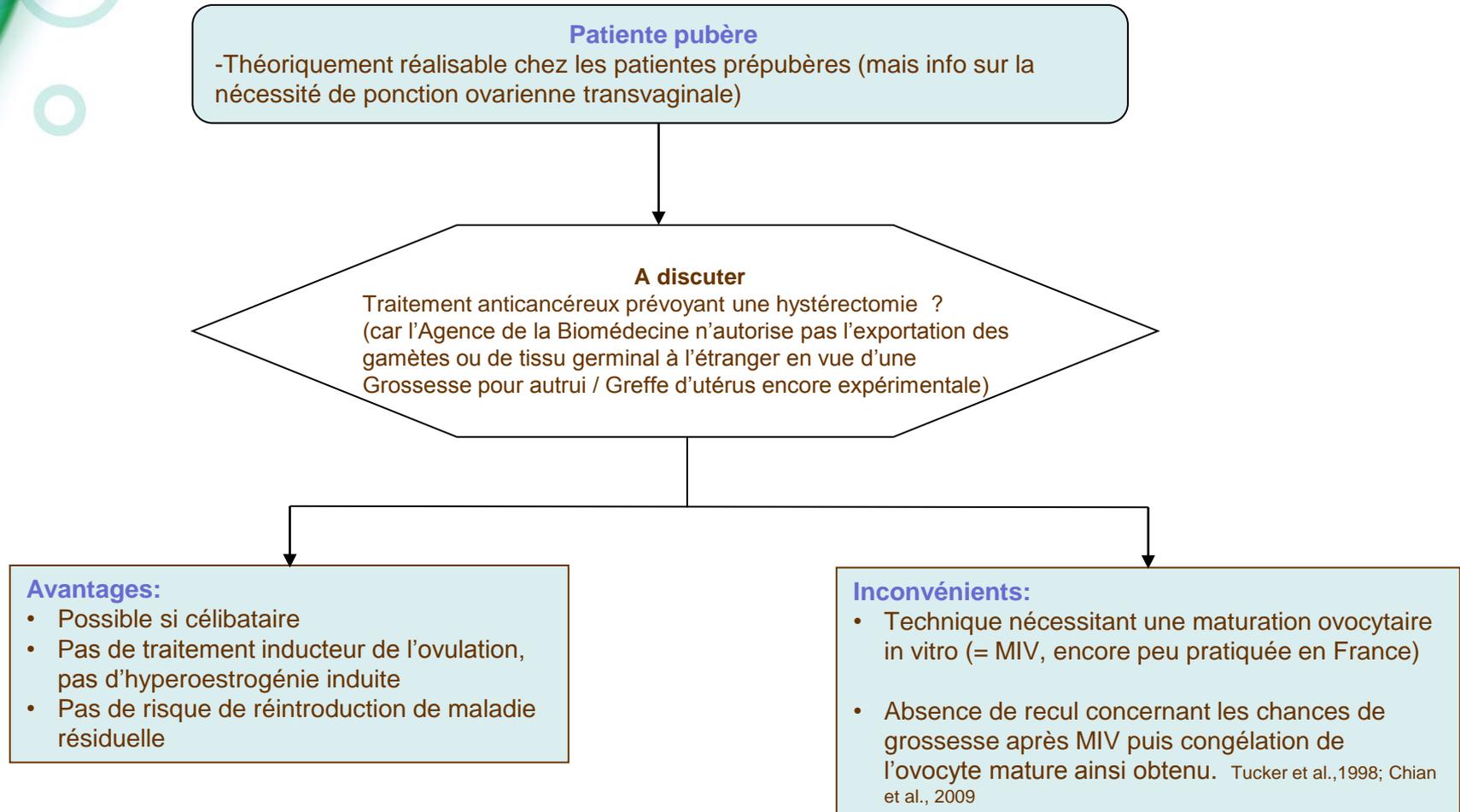
- Possible si célibataire
- Technique pouvant laisser espérer de bons résultats depuis l'autorisation de la technique de cryoconservation par vitrification (Juillet 2011).

Inconvénients :

- Peut retarder le début du traitement anticancéreux
- Réponse parfois médiocre aux traitements inducteurs si atcd de chimiothérapie
- Information difficile car manque de recul sur les chances de grossesse après cryoconservation ovocytaire réalisée dans ce contexte: risque d'atrésie au réchauffement, d'échec de fécondation...



II.2.3. Conservation des ovocytes immatures



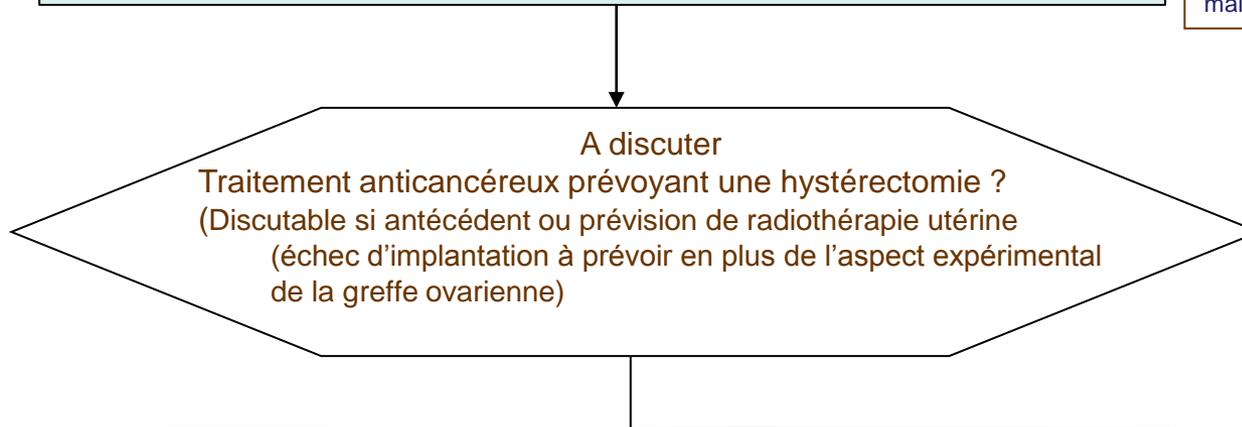


II.2.4. Conservation de tissu ovarien

- **Seule technique possible chez les enfants**
- **Femmes ayant une bonne réserve ovarienne (en général < 35 ans)**
- N'est indiqué que si traitement hautement gonadotoxique, càd > 90 % de risques d'IOP (ex: greffe de moëlle, alkylants à forte dose)
- Parfois réalisé par certaines équipes en complément d'une conservation ovocytaire pour diversifier « l'offre » en terme de préservation de la fertilité.

ETHIQUE

- Consentement chez les jeunes enfants (cf)
- Absence de certitude sur l'utilisation ultérieure si risque de maladie résiduelle



Avantages:

- Possible si célibataire
- Pas de traitement inducteur de l'ovulation, pas d'hyperoestrogénie induite
- Tissu obtenu sans délai par coelioscopie
- Cortex ovarien contenant de nombreux ovocytes immatures moins sensibles à la cryoconservation

Inconvénients:

- Greffe de tissu ovarien devant être réalisée dans le cadre d'un protocole de recherche:
- Risque théorique de réintroduire des cellules malignes résiduelles, en particulier dans les leucémies (Donnez et al., Blood 2010).



Conservation de tissu ovarien : aspects techniques

Consultation d'oncofertilité multidisciplinaire

☞ *Annexe 2 : Proposition de fiche oncofertilité Adulte - Femme* [page 81](#)

- Bilan de réserve ovarienne pré-opératoire si possible (échographie, bilan hormonal)
- Coelioscopie : ovariectomie unilatérale parvenue dans l'heure au laboratoire (fig. 1)
- Examen anatomopathologique de la médullaire ovarienne et d'un fragment de cortex pour :
 - (1) recherche de maladie résiduelle, idéalement par biologie moléculaire si existence d'un marqueur spécifique (ex: transcrite bcr-abl),
 - (2) Compte des follicules par mm² (quantification de la réserve ovarienne potentiellement utilisable)
- Actuellement, congélation de fragments de cortex ovarien (congélation d'un ovaire entier avec son pédicule vasculaire expérimental).

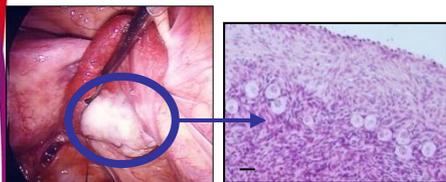


Fig1: Follicules primordiaux dans le cortex ovarien après ovariectomie

Utilisation possible des fragments décongelés

Après **ACCORD ONCOLOGIQUE POUR UNE GROSSESSE** et interrogation sur le risque de réintroduction de la pathologie

Autogreffe de fragments de cortex ovarien

- Au moins 15 naissances dans le monde depuis 2004 (Donnez et al., 2004), dont 2 naissances en France (Roux et al., 2010; Piver 2010).
- Technique encore considérée comme expérimentale mais dont la procédure tend à être codifiée (greffe souvent en position orthotopique, c'est-à-dire en remplaçant les fragments de tissu ovarien à leur position initiale, au niveau du pelvis)

Folliculogenèse in vitro

- Technique qui serait idéale en évitant une nouvelle chirurgie à la patiente et tout risque de réintroduction des cellules cancéreuses.
- Malgré des naissances chez la souris, et des travaux prometteurs chez le primate, technique non réalisable actuellement chez la femme.

Eppig JJ & O'Brien, Biol Reprod 1996.
Desai et al., 2010.



II.2.5. Cas particulier du cancer du sein chez la femme < 35 ans.

- Cancer du sein = 4 000 femmes / an < 40 ans, < 900 / an < 35 ans (Source Francim)
- Double indication de préservation de la fertilité dans le cancer du sein: potentielle toxicité de la chimiothérapie (bien que non stérilisante avant 30 ans) + mise en différé du projet de grossesse (ex: délai de 5 ans en cas d'hormonothérapie).
- Pas d'indication de conservation de tissu ovarien dans une majorité de cas.

Information spécialisée des possibilités,
risques et limites de chaque technique

FIV pour congélation embryonnaire / Cryoconservation ovocyte mature

- Nécessité d'un traitement inducteur de l'ovulation, classiquement contre-indiqué dans les tumeurs hormonodépendantes du fait de l'hyperoestrogénie transitoire induite.
- Actuellement, développement de protocoles de stimulation par quelques équipes dans des conditions bien précises.
- Pas d'AMM de la stimulation par anti-aromatases (AFSSAPS 2006)

MIV puis cryoconservation des ovocytes matures

- Théoriquement réalisable en évitant une induction de l'ovulation et une hyperoestrogénie.
- Encore peu proposée en France pour des contraintes techniques.



II.3. La préservation de la fertilité : Pour quels résultats?

FIV en urgence + Congélation embryonnaire	Résultats a priori comparables aux transferts d'embryons congelés réalisés dans un contexte hors oncofertilité (sauf si antécédent de radiothérapie qui diminue l'implantation embryonnaire). Source GRECOT/ FFER 2011
Conservation des ovocytes matures	<ul style="list-style-type: none"> • Plus de 900 enfants nés après cryoconservation ovocytaire dans un contexte hors oncofertilité. • Technique de vitrification ovocytaire qui fera prochainement partie de la pratique médicale courante en France (autorisation en Juillet 2011) Noyes et al., 2009; Grifo et Noyes, 2010
Conservation des ovocytes immatures	<ul style="list-style-type: none"> • Quelques naissances décrites après MIV et cryoconservation ovocytaire (Tucker et al., 1988, Chian et al., 2009). • Technique encore peu proposée dans ce contexte (Grynberg et coll., 2011)
Conservation de tissu ovarien	<ul style="list-style-type: none"> • Première greffe en 2000 (Oktay and karlikaya, 2000) • Technique prometteuse. A ce jour : ≥ 15 naissances répertoriées après greffe orthotopique, avec grossesses spontanées ou FIV. (Donnez et al., 2010)



II.4. Cas particulier de la conservation de tissu ovarien : Quels risques après greffe ?

Information préalable indispensable avant conservation de tissu ovarien:

- Risque théorique de réintroduction de cellules cancéreuses après greffe de tissu ovarien
- Risque basé sur l'observation de cellules cancéreuses dans du tissu ovarien, mais jamais de réintroduction de maladie résiduelle décrite à ce jour.
- Greffe non systématique, dépendant du feu vert de l'oncologue

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé?
<p>Tumeurs du sein stades précoces</p> <p>Maladie de Hodgkin</p> <p>Rosendhal et al., 2011 Sanchez-Serrano et al., 2009 Seshadri et al., 2006</p>	<p>Lymphomes non hodgkinien (sauf Burkitt) Sarcome d'Ewing</p> <p>Meirow et al., 2008 Abir et al., 2010</p>	<p>Neuroblastome</p> <p>Certaines hémopathies (leucémies, Burkitt ...)</p> <p>Dolmans et al., Blood 2010</p>



II.5. Cancer et préservation de la fertilité féminine : Comment en parler ?

- ✓ Rester dans sa compétence
- ✓ Aborder avec la patiente la question de la parentalité (l'avait-elle déjà envisagée?)
- ✓ Faire reformuler les connaissances de la patiente et/ou de ses proches concernant la préservation de la fertilité en faisant préciser les sources (internet, presse...)
- ✓ Donner des informations actualisées et personnalisées, **en orientant vers des professionnels de santé spécialisés** le cas échéant.
- ✓ Utiliser des **supports d'information écrits** (brochures, plaquettes des sociétés savantes comme le GRECOT) afin que la patiente puisse « y revenir ».
- ✓ Proposer un **lien**: assurer le patient de notre disponibilité à son égard pour d'autres renseignements ou pour un soutien ultérieur.



II.6. Les problèmes éthiques

Contexte général

- Difficulté pour choisir le « meilleur » moyen de préservation de la fertilité parmi ceux disponibles dans un contexte d'urgence.
- Que faire en cas d'hystérectomie ?
- Conséquences des traitements oncologiques encore mal connues à long terme, rendant parfois le choix difficile entre les différentes options de préservation proposées (évaluation à mettre en place).
- Rapport bénéfice-risque positif difficile à établir en amont.
- Difficulté d'appréciation de la réalité du désir d'enfant chez un couple: l'annonce du cancer génère souvent un instinct de survie qui se traduit par le désir de procréer.
- Efficience non prouvée à ce jour de certaines des méthodes proposées.
- Injustice du fait de la disparité nationale de prise en charge.



II.6. Les problèmes éthiques

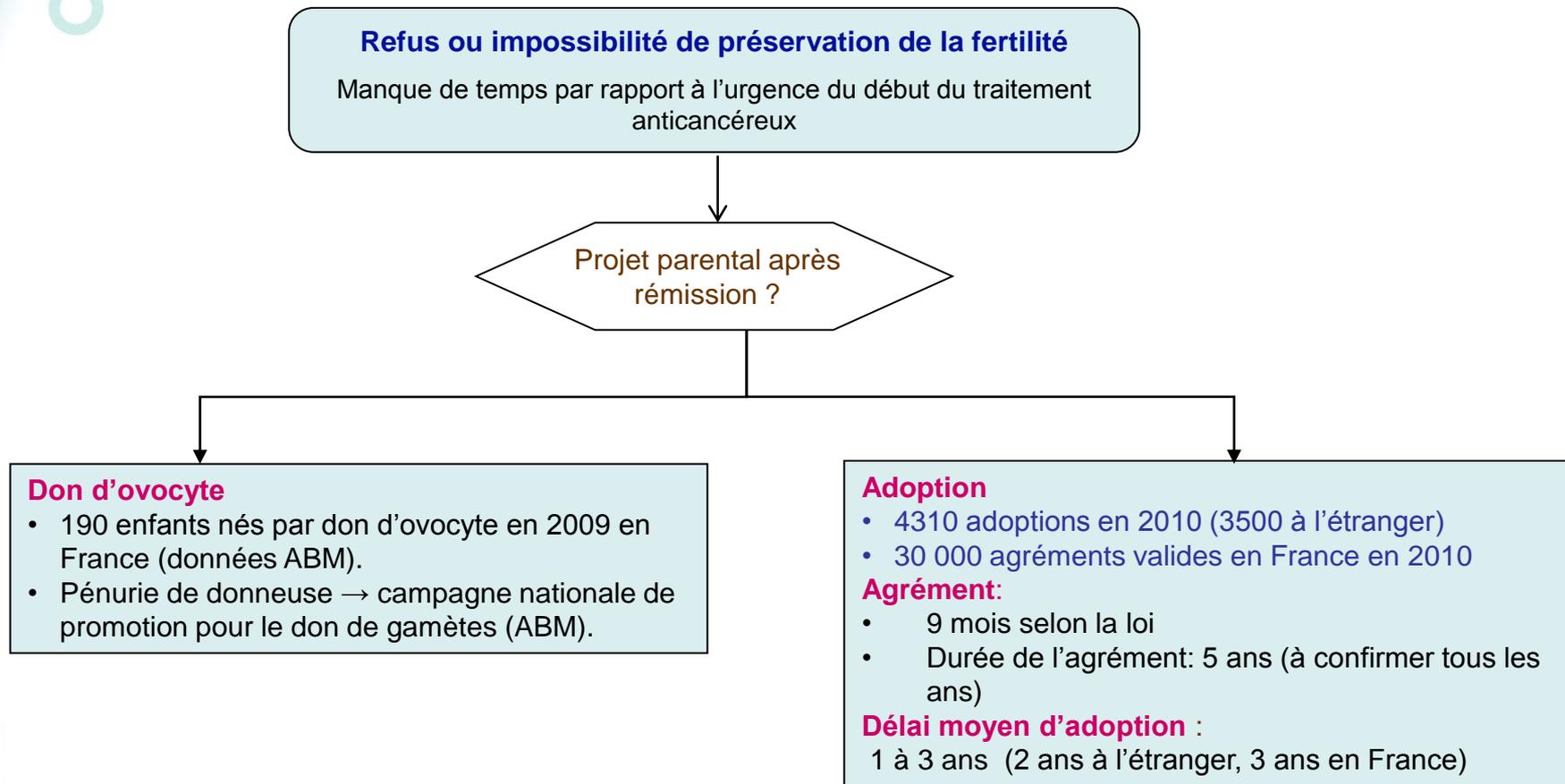
Contexte particulier des femmes > 36 ans

Réserve ovarienne en général insuffisante pour une conservation de tissu ovarien.

- FIV avec congélation embryonnaire discutable en fonction du bilan de réserve ovarienne.
- Nécessité de tenir compte du délai avant un accord pour une éventuelle grossesse et pour évaluer la guérison (délai variable selon la pathologie).
- Prise en charge de l'AMP par la sécurité sociale limitée à 43 ans, limitant par exemple la préservation de la fertilité à 38 ans pour les femmes ayant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs et qui bénéficieront d'une hormonothérapie pendant 5 ans.



II.6. Préservation de la fertilité féminine: Les alternatives





II.8. Contraception & Cancer

Nécessité d'une contraception en cas de traitement anticancéreux

Cancer hormonodépendant ?
Chimiothérapie thrombopéniante ?

Cancer non gynécologique:

- Plus de désir d'enfant: discuter stérilisation tubaire par voie hystéroscopique (Essure®)
- Projet de grossesse ultérieur: Pilule oestroprogestative, dispositif intra-utérin. Si chimio thrombopéniante: microprogestatifs en continu (Cerazette®) ou DIU au Levonorgestrel (Mirena®)

Cancer gynécologique

Cancer du sein: dispositif intra-utérin au cuivre, contraception mécanique. Absence de désir de grossesse: stérilisation tubaire par voie hystéroscopique (Essure®)

Cancer du col (traitement conservateur): oestroprogestatifs autorisés

Chez la femme, les cancers contre-indiquant classiquement une contraception hormonale ou un traitement hormonal substitutif sont les cancers du sein et de l'ovaire.

En cas de chimiothérapie thrombopéniante, éviter les phénomènes hémorragiques pouvant survenir au moment des règles avec des contraceptions entraînant une aménorrhée.

- ☞ Si chimiothérapie entraînant une insuffisance ovarienne précoce, risque de sécheresse vaginale et dyspareunie par hypoestrogénie
- ☞ Référentiel AFSOS Cancer, vie et santé sexuelle



Références bibliographiques

Préservation de la fertilité féminine

- Abir R, Feinmesser M, Yaniv I, Fisch B, Cohen IJ, Ben-Haroush A, Meirou D, Felz C, Avigad S. [Occasional involvement of the ovary in Ewing sarcoma.](#) Hum Reprod. 2010; 25:1708-12.
- Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2011; 95:906-14.
- Chian RC, Huang JY, Gilbert L, Son WY, Holzer H, Cui SJ, Buckett WM, Tulandi T, Tan SL. [Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes.](#) Fertil Steril. 2009; 91:2391-8.
- Courbiere B, Saias-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Perrin J, Noizet A, Gamerre M. [\[Female fertility preservation: feasibility of emergency IVF for embryo freezing\].](#) Gynecol Obstet Fertil. 2011;39:497-500.
- Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. [Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results.](#) Reprod Biomed Online 2010;20:280-5.
- Desai N, Alex A, AbdelHafez F, Calabro A, Goldfarb J, Fleischman A, Falcone T. [Three-dimensional in vitro follicle growth: overview of culture models, biomaterials, design parameters and future directions.](#) Reprod Biol Endocrinol. 2010 14;8:119.
- Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. [Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review.](#) Hum Reprod Update 2006; 12: 519-35.
- Donnez J, Dolmans MM. [Preservation of fertility in females with haematological malignancy.](#) Br J Haematol 2011;154:175-84.
- Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirou D, Pellicer A, Dolmans MM. [Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. a review of 13 live births.](#) Ann Med 2011; 43:437-50.
- Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. [Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe.](#) Blood 2010 21;116:2908-14.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. [Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue.](#) Lancet. 2004; 16-22;364:1405-10.
- Eppig JJ, O'Brien MJ. [Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles.](#) Biol Reprod 1996;54:197-207.
- González C, Devesa M, Boada M, Coroleu B, Veiga A, Barri PN. [Combined strategy for fertility preservation in an oncologic patient: vitrification of in vitro matured oocytes and ovarian tissue freezing.](#)
- Grifo JA, Noyes N. [Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients.](#) Fertil Steril. 2010;93:391-6.
- Grynberg M, Hesters L, Bénard J, Trèves R, Fanchin R, Frydman R, Frydman N. [\[In vitro maturation of oocytes: an option for fertility preservation in women\].](#) J Gynecol Obstet Biol Reprod 2011;40:103-8.
- Harel S, Fermé C, Poirot C. [Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma.](#) Haematologica. 2011 Nov;96(11):1692-9.
- Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian RC. [Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation.](#) J Assist Reprod Genet. 2011.
- Quintero RB, Helmer A, Huang JQ, Westphal LM. [Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer.](#) Fertil Steril. 2010;93:865-8.



Références bibliographiques

Préservation de la fertilité féminine

- Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. [Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer.](#) J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5307-14.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24:2917-31.
- Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility Preservation in adolescents and young adults with cancer. J Clin Oncol 2010; 28:4831-41.
- Martin JR, Kodaman P, Oktay K, Taylor HS. [Ovarian cryopreservation with transposition of a contralateral ovary: a combined approach for fertility preservation in women receiving pelvic radiation.](#) Fertil Steril. 2007;87:189.
- Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, Slyusarevsky E, Amariglio N, Schiff E, Rechavi G, Nagler A, Ben Yehuda D. [Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients.](#) Hum Reprod 2008; 23:1007-13.
- Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. [Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction.](#) Clin Obstet Gynecol 2010; 53:727-39.
- Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. [Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination.](#) Fertil Steril. 2000;74:743-8.
- Morice P, Haie-Meder C, Pautier P, Lhomme C, Castaigne D. [Ovarian metastasis on transposed ovary in patients treated for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of two cases and surgical implications.](#) Gynecol Oncol. 2001;83:605-7
- Noyes N, Porcu E, Borini A. [Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies.](#) Reprod Biomed Online 2009;18:769-76
- Oktay K, Sönmez M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. [Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury.](#) Oncologist. 2007;12:1055-66
- Oktem O, Oktay K. [Fertility preservation for breast cancer patients.](#) Semin Reprod Med 2009; 27:486-92.
- Poirot C, Martelli H, Lichtblau I, Dhedin N, Abirached F, Faraguet C, Vacher-Lavenu MC. [\[Female fertility preservation before sterilizing treatment: contribution of ovarian tissue cryopreservation\].](#) J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ;31:717-23.
- Reh A, Oktem O, Oktay K. [Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers.](#) Fertil Steril 2008;90:1635-9.
- Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, Frobisher C, Taylor AJ, Lancashire ER, Winter DL, Hawkins MM; British Childhood Cancer Survivor Study. [Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study.](#) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18:2239-47
- Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, Rohrlach PS, Piver P. [Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation.](#) Fertil Steril. 2010;93:2413.
- Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, Huang J, Holzer H, Chian RC, Son WY, Tan SL. [Fertility preservation for breast-cancer patients using IVF followed by oocyte or embryo vitrification.](#) Reprod Biomed Online 2010;21:566-71.
- Tucker MJ, Wright G, Morton PC, Massey JB. [Birth after cryopreservation of immature oocytes with subsequent in vitro maturation.](#) Fertil Steril. 1998 ;70:578-9.
- Wallace WH, Barr RD. [Fertility preservation for girls and young women with cancer: what are the remaining challenges?](#) Hum Reprod Update. 2010 ;16:614-6.
- Wallace WH, Kelsey TW. [Human ovarian reserve from conception to the menopause.](#) PLoS One. 2010 27;5:e8772.

Cancer et fertilité

III. Préservation de la fertilité chez l'homme

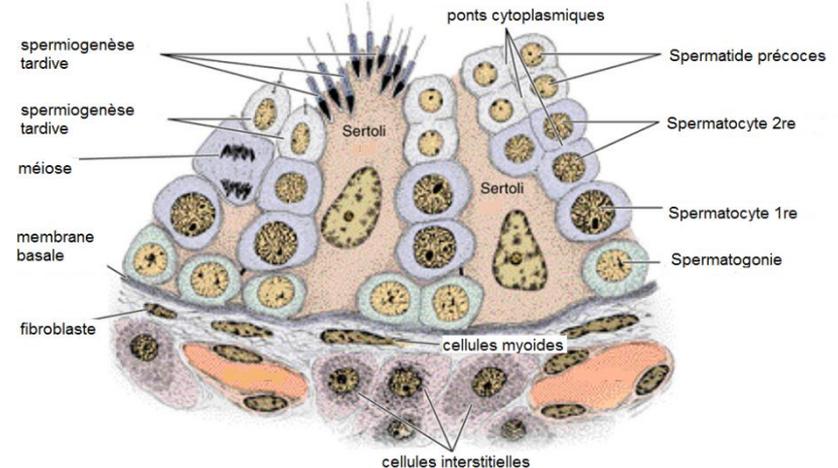




III.1. Rappels / Etat actuel des connaissances chez l'homme

La spermatogénèse

- Les cellules germinales et leurs cellules nourricières (cellules de Sertoli) sont situées dans les tubes séminifères du testicule
- Les Cellules de Leydig à l'origine de la production de testostérone sont situées dans les espaces interstitiels
- Il faut 74 jours (# 3 mois) pour aller du stade de spermatogonie à celui de spermatozoïde.
- Les spermatogonies B et les spermatocytes (cellules en division) sont les plus sensibles aux agents chimio- et radiothérapeutiques





Mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité chez l'homme/Chimiothérapie

La Gonadotoxicité est fonction de:

- La fertilité du patient avant traitement
- Classe d'agent , voie d'administration, dose
- Fréquence des cures
- Association de drogues

Informations concernant la toxicité des agents de chimiothérapie disponibles sur le site du Centre de Référence sur les agents tératogènes (CRAT) www.lecrat.org

Toxicité directe sur les testicules

Certains protocoles ont un risque élevé d'azoospermie : agents alkylants à forte dose +++

→ Information indispensable +++

→ cependant, la conservation des spermatozoïdes doit toujours être proposée sans préjuger du caractère stérilisant ou non du traitement car une intensification thérapeutique secondaire est toujours possible

→ de plus, la récupération de la spermatogenèse est variable d'un individu à l'autre



Mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité chez l'homme / Chimiothérapie

Toxicité sur les testicules

FONCTION ENDOCRINE

Sécrétion de testostérone à partir de la puberté

TOXICITE AIGUË

- Peu fréquente
- Syndrome de déficit en testostérone néanmoins possible.
- **Réversibilité possible** mais inconstante

CONSEQUENCES A LONG TERME

risque d'ostéoporose, troubles de la sexualité (libido, fonction érectile)

REPRODUCTION

Spermatogénèse

TOXICITE AIGUË

OLIGOSPERMIE OU AZOOSPERMIE

- Fréquente
- **Réversibilité possible** mais inconstante

TERATOGENICITE

- Survenue d'une grossesse rare mais possible en cours de chimiothérapie
- Nécessité d'une contraception +++

CONSEQUENCES A LONG TERME

Diminution de la fertilité voire **stérilité pouvant être définitive** par atteinte de la spermatogénèse



Mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité chez l'homme / Chimiothérapie

Le risque d'atteinte de la spermatogenèse est fonction :

- du **type d'agents de chimiothérapie**,
- de la **dose cumulée**
- et de la fertilité de l'homme avant traitement

Cependant, **la récupération est variable d'un individu à l'autre.**

- Les **agents alkylants** parmi lesquels le cyclophosphamide, le chlorambucil, le busulfan, ainsi que la procarbazine, la nitrosourée, la moutarde azotée, et la moutarde l-phenylalanine sont les plus toxiques.
- Les **chimiothérapies à base de platine** altèrent également la spermatogenèse, en particulier à forte dose.
- Les traitements actuels sont souvent moins délétères que ceux délivrés dans les années 90.

Cancer et fertilité



Chez les enfants / adolescents : Risques pour la fertilité à long terme chez les garçons selon les traitements reçus

Non évalué	Risque faible	Risque modéré/Risque élevé		Risque très élevé
	Cryoconservation du sperme chez le garçon pubère			Proposition de biopsie testiculaire avant ces traitements pour les garçons impubères
Taxanes Irinotecan Oxaliplatine Thérapies ciblées Cisplatine Gemcitabine Carboplatine	Alkylants Cyclophosphamide (<3,5 g/m ²) Ifosfamide (<36 g/m ²) Nitrosourés Lomustine (1 g/m ²) (toujours donné en association avec alkylant) Carmustine (500mg/m ²) (toujours donné en association avec alkylant) Antimétabolites Azathioprine,, Fludarabine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine Cytarabine Vinca-alkaloïdes Vincristine, Vinblastine Antibiotiques Bleomycine, Actinomycine D Anthracyclines Doxorubicine, Daunorubicine Mitoxantrone Epipodophylotoxines Etoposide Antimetabolites : Dacarbazine	Alkylants Cyclophosphamide (3,5- 9 g/m ²) Procarbazine (< 4 g/m ²) Ifosfamide (>36 g/m ²)	Cyclophosphamide (>9 g/m ²) Procarbazine (> 4 g/m ²) Thiotepa (400mg/m ²)	Alkylants Busulfan (600mg/m ²) Melphalan (si association)(140mg/m ²) Thiotépa (900mg/m ²) Radiothérapie La période pré-pubertaire est particulièrement sensible. - Irradiation Corps Totale (ICT) - Testiculaire <u>Radiosensibilité testiculaire</u> Dose fractionnée plus délétère que dose unique < 0.1Gy : pas de retentissement 0.15Gy à < 12 Gy oligospermie ou azoospermie transitoire > 12 Gy Azoospermie Fonction endocrine conservée si < 20 Gy



Mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité chez l'homme / Radiothérapie



Les techniques actuelles de RT permettent de mieux éviter les organes à risque (OAR)

Type d'irradiation ?

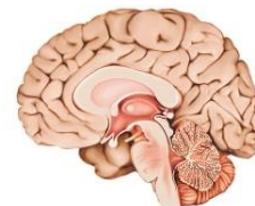
Irradiation directe Testicules

Irradiation Corporelle Totale Abdomen /Pelvis

Irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Irradiation crano-encéphalique > 24 Gy

Effets de l'irradiation fonction de
 Dose
 Fractionnement
 Fertilité avant traitement





Mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité chez l'homme / Radiothérapie

- Plus la cible de la radiothérapie est proche du testicule, plus le risque d'endommager les cellules germinales est grand.
- Habituellement le testicule peut être protégé par des protections spéciales quand la radiothérapie est délivrée sur le pelvis.
- **Les traitements par radiothérapie au niveau du pelvis peuvent rendre la stérilité définitive si les testicules reçoivent une dose de 6 Gy.**
- Après une association de radiothérapie pelvienne et de chimiothérapie, le retour de la spermatogenèse dépend des effets cumulés des différents traitements employés.

Autres types de traitements irradiants :

- iodothérapie
- radionucléides
- la curiethérapie dans le cancer de la prostate : atteinte des glandes annexes, éjaculat

Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI. Gonadal dysfunction. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology 5th ed. Philadelphia, PA. Lippincott-Raven; 1997; 2758-2773



Mécanismes physiopathologiques de la gonadotoxicité chez l'homme / Chirurgie

Dysfonction érectile après :

- prostatectomie radicale,
- cystoprostatectomie,
- amputation du rectum

Section ou ischémie des déférents en cas de :

- prostatectomie radicale
- et cystoprostatectomie

Troubles de l'éjaculation (anéjaculation ou éjaculation rétrograde) fréquente après curage lombo-aortique pour cancer du testicule

Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI. Gonadal dysfunction. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology 5th ed. Philadelphia, PA. Lippincott-Raven; 1997; 2758-2773



III.2 L'autoconservation de sperme

Aspects épidémiologiques

- 180 000 nouveaux cas de cancer chez l'homme par an en France.
- En moyenne; 2 000 autoconservations de sperme / an pour cancer
- La proportion d'adolescents qui conservent du sperme tend à s'améliorer, mais reste plus faible que chez l'adulte jeune.
- Chez l'enfant, peu de conservation de tissu testiculaire, en dehors de certains centres experts.

Aspects pratiques

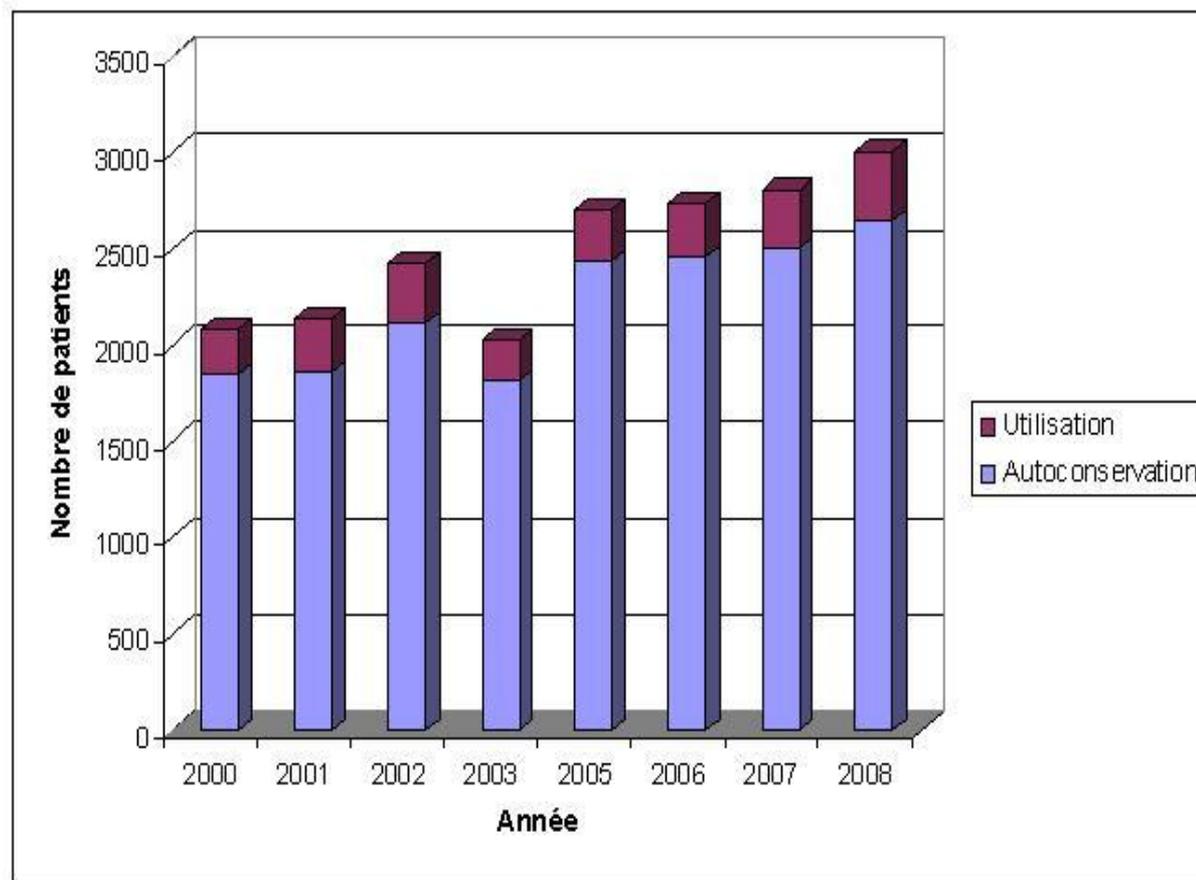
L'autoconservation de sperme dans le cadre de la préservation de la fertilité masculine est réalisée dans des centres agréés dont font partie les CECOS.

Les CECOS qui couvrent l'ensemble du territoire métropolitain (répartition régionale) ont pour missions la gestion des dons de gamètes et d'embryons, ainsi que la conservation des gamètes, embryons et du tissu germinale humains.

(www.cecoss.org)



III.2 L'autoconservation de sperme

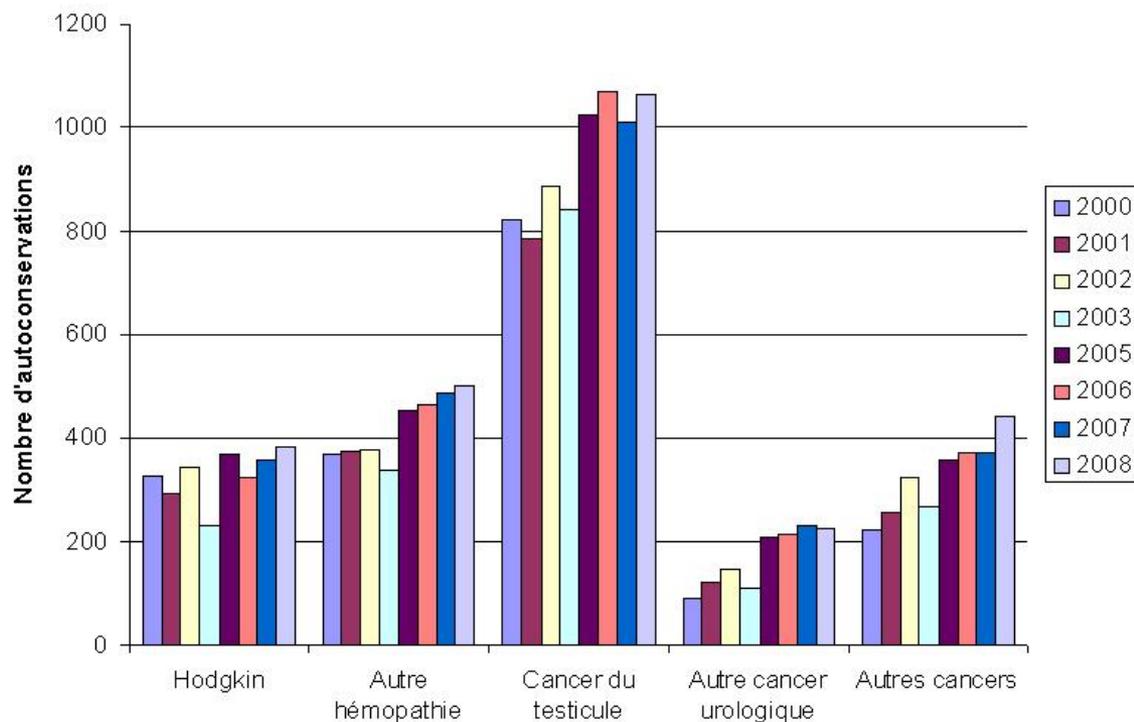
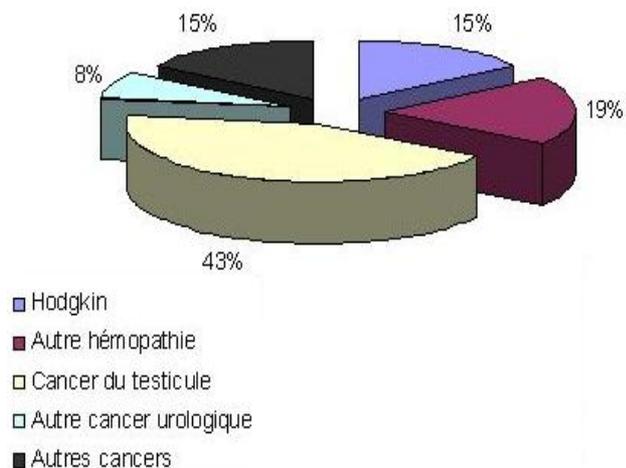


En moyenne, 13% des patients utilisent leurs paillettes après un traitement anticancéreux

Données de la Fédération des CECOS (www.cecocos.org)



III.2 L'autoconservation de sperme/ Autoconservations de sperme par type de cancer (2000-2008)



Données de la Fédération des CECOS (www.cecos.org)



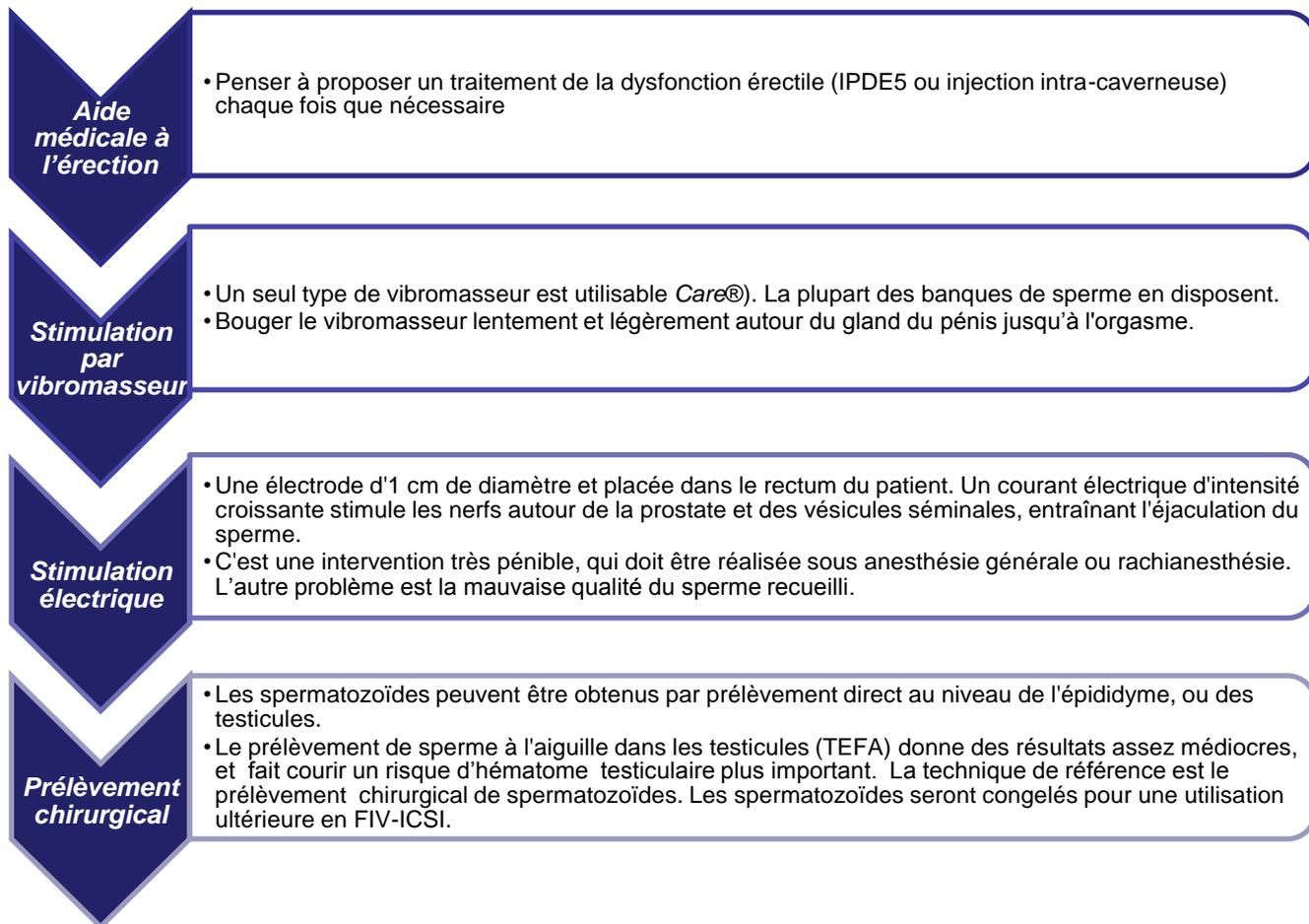
III.2 L'autoconservation de sperme/ Aspects techniques

- L'autoconservation de sperme est réalisé sur place dans un **centre autorisé**, après consultation médicale.
- **Sérologies obligatoires** avant autoconservation de sperme : HIV, hépatites B et C, syphilis, (HTLV optionnel)
- Le respect des 3 jours minimum d'abstinence n'est pas indispensable.
- Le patient réalise **idéalement 2 à 3 prélèvements**, mais en cas d'urgence thérapeutique, un seul prélèvement pourra être réalisé.
- L'autoconservation **peut être réalisée en urgence** y compris le samedi.
- **Pas d'autoconservation après le début des chimiothérapies** (risque mutagène sur l'ADN du spermatozoïde).

(www.cecos.org)



Techniques de recours en cas d'impossibilité ou d'échec à réaliser un recueil de sperme



Schmiegelow ML, Sommer P, Carlsen E, Sonksen, Schmiegelow K, Muller JR.: Penile vibratory stimulation and electroejaculation before anticancer therapy in two pubertal boys. *J Pediat Hem/Onc* 1998; 20:429-430.

Hovav Y, Dan-Goor M, Yaffe H, Almagor M. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. *Fertil Steril* 2001; 75:811-813.

Schover LR, Agarwal A, Thomas AJ. Cryopreservation of gametes in young patients with cancer. *J Pediat Hem/Onc* 1998; 20:426-428.

Chan PT, Palermo GD, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer* 2001; 92:1632-7.



Problématiques particulières

Cancer du Testicule

Le cancer du testicule est le **premier cancer de l'homme jeune**

La tumeur du testicule survient souvent sur un terrain de dysgénésie gonadique

Pour cette raison, les hommes chez lesquels survient une tumeur du testicule sont souvent hypofertiles au moment du diagnostic du cancer

De plus en plus de séminomes non métastatiques ont une surveillance ou 1 cycle de carboplatine, avec un risque sur la fertilité quasi-nul, mais près d'un tiers des hommes du groupe surveillance auront par la suite besoin d'un traitement supplémentaire à cause d'une récurrence de la maladie (chimio. complémentaire).

La plupart des hommes présentant une tumeur germinale non séminomateuse reçoivent une chimiothérapie de type BEP

Bien que des modifications de la technique chirurgicale de curage lombo-aortique aient été décrits pour préserver les nerfs, les hommes traités par curage lombo-aortique ou chirurgie des masses résiduelles sont à risque de troubles de l'éjaculation

12 ans en moyenne après traitement, 80% des hommes traités pour un cancer du testicule sont parvenus à avoir un(des) enfant(s), mais cette proportion diminue avec le nombre de cycles de chimiothérapie

Proposition systématique de congélation de sperme. Dans la mesure du possible les recueils se font avant orchidectomie mais sont possibles après orchidectomie

Lymphome de Hodgkin

1^{ère} hémopathie de l'homme jeune

Très bon pronostic

Le plus souvent traitement par chimio ABVD avec un impact faible sur la fertilité

Mais, en fonction du stade, possibilité de traitement lourds par chimio + radio, ou greffe de moelle

Proposition systématique de congélation de sperme

Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, Bujan L, Thonneau P. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. Cancer. 2004 Feb 15;100(4):732-7.



Retour de la fertilité/ Proposition d'un rythme de surveillance

La surveillance du patient et le dépistage des effets secondaires des traitements du cancer est en général mis en place dans le programme personnalisé de la vie après cancer.

Dans ce cadre là, l'évaluation de la récupération de la spermatogenèse, le dépistage de déficit endocrine en cas de traitements à forte toxicité doivent être intégrés dans le suivi du patient.

Le rythme de la surveillance doit être discuté avec le patient en fonction :

- du traitement réalisé,
- des caractéristiques spermiologiques avant traitement,
- et de son projet personnel.

En règle générale, chez l'adulte,

- un spermogramme de contrôle un an après la fin des traitements est préconisé avec ensuite une consultation au CECOS. ➔ *Annexe 3 : le Spermogramme (Normes OMS)* [page 82](#)
- Un dépistage d'un déficit endocrine sera mis en place en fonction des signes cliniques et/ou du type de traitement effectué.
- Pour certains patients un dépistage de troubles sexologiques sera proposé et une aide sexologique apportée si besoin.

Une atteinte du matériel génétique du spermatozoïde a pu être rapportée après traitement, surtout dans l'année voire les 2 ans qui suivent la fin des traitements.

Ces données sont discutées et dépendent des types de traitement.

Le patient doit être conseillé sur ces points et ce d'autant plus qu'il existe un projet parental (grossesse spontanée ou avec spermatozoïdes congelés avant le traitement).



Propositions concernant la contraception

En raison des risques potentiels mutagènes pour la descendance, une **contraception de couple doit être mise en place dès le début du traitement.**

La durée de cette contraception ne fait pas l'objet d'un consensus dans la littérature, certains évoquant

- 1 an en l'absence d'alkylants
- et 2 ans en présence de ces derniers ou en cas de radiothérapie avec impact sur les testicules.

Cela est à discuter au cas par cas mais un an de contraception est recommandé.

Durant la chimiothérapie, le port d'un préservatif sera conseillé pour éviter un passage des drogues dans le vagin



L'Aide Médicale à la Procréation (AMP)

L'AMP peut être réalisée en utilisant 2 techniques :

- l'insémination intra-utérine
- et la fécondation in vitro avec ou sans micro-injection (ICSI).

Choix de la technique en réunion multidisciplinaire en fonction du bilan des 2 partenaires.

L'insémination intra-utérine

-/ est une option pour les survivants du cancer qui ont congelé plusieurs échantillons de sperme avec un sperme de bonne qualité.

-/ Pour qu'une insémination intra-utérine ait de bonnes chances de succès, il est nécessaire de recueillir au moins 1 million de spermatozoïdes mobiles après préparation du sperme ou des paillettes.

La Fécondation In Vitro (FIV)

-/ est un traitement d'assistance médicale à la procréation qui aboutit après une stimulation de l'ovulation de la partenaire, l'obtention d'une dizaine d'ovocytes qui seront fécondés au laboratoire.

-/ Les embryons obtenus seront pour une part transférés dans l'utérus, les embryons surnuméraires pouvant être congelés en vue d'un transfert ultérieur.



III.3 Comment parler au patient des questions de fertilité après cancer ?

Ces conseils de communication ont pour but d'aider les professionnels de santé à parler avec les patients et leurs proches de la fertilité et de la conservation de spermatozoïdes.

Conseils de communication

Le cadre clinique: Essayez de trouver un endroit où vous puissiez avoir une discussion en privé sans risquer que quelqu'un ne vous entende. Cela peut être difficile dans une consultation chargée ou dans une pièce d'hôpital partagée.

L'écoute et disponibilité lors de l'entretien : Assurez-vous de passer avec le patient assez de temps pour lui donner le temps de poser des questions et que vous puissiez y répondre en détail..

L'empathie: Si votre patient (ou sa famille) apparaît désolé, montrez-lui que vous le comprenez, et qu'il peut trouver en vous un appui.

La bienveillance: Respectez le vécu du patient. En essayant de minimiser ou de nier l'importance de la fertilité, vous n'aidez pas vos patients. Évitez les formules du type « soyez conscient de la chance que vous avez » ou « vous devriez être content ».

La neutralité: Essayez de faire en sorte que vos propres valeurs religieuses ou culturelles n'interfèrent pas avec l'information que vous donnez au patient.

La simplicité : Évitez un discours trop technique

À quel moment en parler ?

Le plus tôt est le mieux. Si le patient a quelques jours avant de débuter le traitement, cela est optimal et peut lui permettre de réaliser plusieurs congélations de sperme. Trop souvent, on ne dit pas au patient qu'il est souhaitable de réaliser plusieurs recueils avant de commencer le traitement.

Quand le cancer est très agressif, et qu'on ne peut pas différer le traitement, on devrait cependant **donner à l'homme la possibilité de réaliser au moins un prélèvement** avant de débuter le traitement. Ne pas hésiter à contacter au plus vite le CECOS de votre région ou autre centre agréé pour la conservation du sperme, pour l'organisation de la prise en charge en urgence.



Comment parler au patient des questions de fertilité après cancer ? Sensibilités culturelles et religieuses

Il y a souvent confusion entre culturel et religieux.

D'une manière générale, la plupart des religions expriment des réticences en ce qui concerne:

- La masturbation
- Les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP)
- L'utilisation de gamètes d'un donneur à la place du sperme de l'homme.

Si votre patient vous exprime des préoccupations d'ordre religieux, sachez adresser néanmoins le patient dans un centre spécialisé dans l'autoconservation de gamètes, car dans beaucoup de cas, après une information adéquate, le patient évoluera dans sa position.



Comment parler au patient des questions de fertilité après cancer ?

Questions fréquentes que posent les hommes au moment du prélèvement de sperme

Que devient mon sperme ?

- Le sperme remis au technicien est analysé avant d'être congelé.
- L'échantillon est conditionné en plusieurs paillettes dans le but d'être réutilisées dans le futur en cas de projet parental..

Comment être certain que les paillettes remises sont bien les miennes ?

- Une étiquette nominative est mise sur le flacon avant le recueil et le patient contrôle et confirme qu'il s'agit bien du sien.
- Les paillettes constituées sont étiquetées en utilisant un système de codes barres.
- Il existe un système de contrôles et de procédures pour s'assurer que votre échantillon est identifié au moment du stockage, et au moment où le vous demandez.
- Une photocopie de document officiel avec une photographie d'identité sera joint au dossier.

Où est stocké mon sperme ?

Les paillettes sont stockées dans des cuves contenant de l'azote liquide -196 C pour la conservation.

Combien de temps mon sperme peut être stocké ?

- Les spermatozoïdes peuvent être stockés indéfiniment à -196 C.
- Des publications font état de grossesses obtenues avec du sperme ayant été congelé plus de 30 ans.

Quelles sont mes options pour l'utilisation du sperme congelé après mon traitement contre le cancer ?

- Il y a un certain nombre de traitements de la stérilité disponibles comme l'insémination intra-utérine, et la FIV.
- Cette prise en charge pourra être réalisée dans le centre d'AMP de votre choix.
- Si un transfert de paillettes dans un autre centre est nécessaire, des procédures spécifiques existent.



III.4 Les problèmes éthiques

Contraste entre l'annonce du cancer et l'espoir de survie via la préservation de la fertilité

- Annonce du cancer accentue l'angoisse de la mort
- Autoconservation = projection dans le futur au moment de l'annonce du cancer
- Nécessité d'une prise en charge spécifiquement adaptée
- Contexte d'urgence ou de semi-urgence : génère stress et angoisse
- AEG, brancard, ambulance, échec de recueil, azoospermie, traitement déjà débuté...
- Accompagnement psychologique et suivi indispensables : dédramatiser et savoir dépister des syndromes dépressifs débutants

Faut-il poser des limites à l'autoconservation ?

- Limite d'âge ? : refus > 60 ans ? CECOS * prestataire de service ou acteur
- Si altération de l'état général ou handicap (mental ou physique)
- Lorsque le traitement vient juste de débiter
- Jusqu'où aller si échec de recueil ou azoospermie confirmée: proposer un prélèvement chirurgical, une électrostimulation endorectale sous AG ?

Faut-il poser des limites à l'utilisation des paillettes ?

- Accepter ou refuser :
- Une demande au cours ou au décours du traitement oncologique ?
- Une demande en cours de récurrence ? Selon quels critères d'acceptation ?
- Après un délai minimum après l'arrêt du traitement ? (6 mois ? 1 an ?...)
- En fonction du pronostic vital ? En fonction du degré de handicap ?

Disparités de prises en charge au niveau national

- Selon l'âge (minimum: 12 ans dans certains centres jusqu'à > 60 ans ...)
- Dans l'information et la préparation : rassurer et donner espoir en l'avenir (Diffusion limitée des brochures INCA)
- Echecs de recueil ou azoospermie : simple information ou proposition de prélèvement chirurgical de spermatozoïdes ?
- Disparités dans le suivi à long terme (évaluation de la reprise de la spermatogenèse après arrêt des traitements, troubles de la sexualité)
- Nécessité d'harmonisation des pratiques et de mise en place d'un suivi

Cancer et fertilité

IV. Préservation de la fertilité chez l'enfant et l'adolescent



GO-AJA
Groupe
Onco-hématologie
Adolescents
et Jeunes Adultes

Cancer et fertilité

Généralités

La fertilité peut être compromise après traitement d'un cancer durant l'enfance ou l'adolescence

- chimiothérapie
- et/ou radiothérapie,
- et/ou chirurgie

Le retentissement sur la santé psychique d'une hypofertilité ou d'une stérilité peut être important, **d'où la nécessité d'informer et de proposer une méthode de préservation de la fertilité :**

- adaptée au sexe,
- à l'âge du patient,
- selon le risque de toxicité gonadique connue des traitements.

Rappel : au niveau individuel, le pronostic de fertilité doit toujours être abordé avec prudence, des grossesses après traitement réputé stérilisant étant rapportées et inversement.

Cancer et fertilité

Les problèmes éthiques

Contexte particulier des nourrissons et jeunes enfants

- Information ne pouvant être délivrée directement à l'enfant.
- Parents obligés de décider pour leur enfant toujours dans l'urgence : 2% de refus (*données GRECOT*).
- Rôle de l'équipe = déculpabiliser les parents quel que soit leur choix.

Cancer et fertilité

Risques selon les traitements

Le risque de toxicité gonadique est fonction des traitements

- chimiothérapie
- radiothérapie
- chirurgie

Les tableaux => risques en fonction des traitements reçus. 📖 pages 70 et 72

Mais toxicité additive possible ?

Toxicités dépendantes de l'âge ?

par exemple la toxicité de l'Endoxan® et de la ICT serait plus élevée chez les jeunes filles pubères ?

Cancer et fertilité

Risques pour la fertilité à long terme des garçons selon les traitements reçus

Non évalué	Risque faible	Risque modéré/Risque élevé		Risque très élevé
	Cryoconservation du sperme chez le garçon pubère			Proposition de biopsie testiculaire avant ces traitements pour les garçons impubères
Taxanes Irinotecan Oxaliplatine Thérapies ciblées Cisplatine Gemcitabine Carboplatine	Alkylants Cyclophosphamide (<3,5 g/m ²) Ifosfamide (<36 g/m ²) Nitrosourés Lomustine (1 g/m ²) (toujours donné en association avec alkylant) Carmustine (500mg/m ²) (toujours donné en association avec alkylant) Antimétabolites Azathioprine,, Fludarabine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine Cytarabine Vinca-alcaloïdes Vincristine, Vinblastine Antibiotiques Bleomycine, Actinomycine D Anthracyclines Doxorubicine, Daunorubicine Mitoxantrone Epipodophylotoxines Etoposide Antimetabolites : Dacarbazine	Alkylants Cyclophosphamide (3,5- 9 g/m ²) Procarbazine (< 4 g/m ²) Ifosfamide (>36 g/m ²)	Cyclophosphamide (>9 g/m ²) Procarbazine (> 4 g/m ²) Thiotepa (400mg/m ²)	Alkylants Busulfan (600mg/m ²) Melphalan (si association)(140mg/m ²) Thiotépa (900mg/m ²) Radiothérapie La période pré-pubertaire est particulièrement sensible. - Irradiation Corps Totale (ICT) - Testiculaire <u>Radiosensibilité testiculaire</u> Dose fractionnée plus délétère que dose unique < 0.1Gy : pas de retentissement 0.15Gy à < 12 Gy oligospermie ou azoospermie transitoire > 12 Gy Azoospermie Fonction endocrine conservée si < 20 Gy

Cancer et fertilité

Préservation de la fertilité avant ou au cours du traitement oncologique/ Pour les garçons

Si risque faible ou modéré et si :

- **pubère** (dès le stade 2-3 de Tanner, à discuter avec le CECOS): une cryopréservation de sperme obtenu par éjaculation spontanée (recueil au CECOS) doit être proposée.
- **impubère** : la biopsie testiculaire pour cryopréservation de tissu testiculaire n'est pas recommandée.

Si risque très élevé et si :

- **pubère** : une cryopréservation de sperme obtenue par éjaculation spontanée (recueil au CECOS) doit être proposée.

En cas d'échec de ce recueil, il peut être envisagé, selon les cas, une autre méthode de recueil

- *éjaculation sous électrostimulation à discuter avec les médecins rééducateurs et médecins du CECOS*
- *recueil de spermatozoïdes par ponction épидидymaire ou biopsie testiculaire à discuter avec urologues et médecins du CECOS du centre concerné.*
- **impubère** : proposer la cryopréservation de tissu testiculaire dans le cadre d'une étude.

Chez le garçon, les techniques de préservation de la fertilité doivent idéalement être effectuées avant le début de la chimiothérapie. Néanmoins, la cryopréservation de tissu testiculaire peut être envisagée même en cours de traitement.

Cancer et fertilité

Risques pour la fertilité à long terme **des filles** selon les traitements reçus

Non évalué	Risque faible	Risque modéré d'infertilité et/ou d'insuffisance ovarienne prématurée	Risque élevé de castration dès l'administration du traitement
			Discussion de cryoconservation de cortex ovarien avant ces traitements
Taxane Oxaliplatine Irinotecan Thérapies ciblées Carboplatine	Antimétabolites Azathioprine Fludarabine Methotrexate 6-Mercaptopurine Cytarabine Vinca-alcaloïdes Vincristine Vinblastine Antibiotiques Bleomycine Actinomycine D Anthracyclines Doxorubicine pipodophylotoxines Etoposide	Alkylants Cyclophosphamide (>6 g/m ²) Ifosfamide (>60 g/m ²) Lomustine (360 mg/m ²) Procarbazine (> 6 g/ m ²) Melphalan (140 mg/m ²)	Alkylants Busulfan (doses myeloablatives) Thiotepa (> 600 mg/m ²) Radiothérapie Irradiation corporelle totale (12 Gy) Pelvienne (≥ 4Gy sur 2 ovaires, sans transposition possible).

Cancer et fertilité

Préservation de la fertilité avant ou au cours du traitement oncologique/ Pour les filles

Si risque faible ou modéré :

- Il n'est pas recommandé de réaliser une cryoconservation de cortex ovarien ou d'autres méthodes de préservation de la fertilité.

Si risque élevé :

- **Lié à la chimiothérapie** : une méthode de préservation de la fertilité doit être proposée.
- Chez la fille impubère, **la cryopréservation de cortex ovarien** doit être proposée et peut être effectuée même en cours de traitement.

☞ *Annexe 1 : Propositions de fiche oncofertilité enfant* [page 80](#)

Cancer et fertilité

Préservation de la fertilité en cas de radiothérapie / Pour les filles

- Si chimiothérapie stérilisante + radiothérapie, proposer la **cryopréservation de l'ovaire le plus exposé**.
- Si absence de chimiothérapie stérilisante proposer avant l'irradiation, la **transposition de l'ovaire le moins exposé, et la cryopréservation de l'autre ovaire**.
- En cas d'irradiation cranio-spinale, si l'ovaire est dans le champ d'irradiation, proposer une **transposition ovarienne**.
- L'irradiation pelvienne expose à un risque d'hypoplasie utérine qui peut compromettre l'évolution d'une grossesse.

En tenir compte dans ces propositions tout en restant prudent car il est difficile actuellement de prédire le développement futur de l'utérus radique d'une part ; d'autre part des solutions thérapeutiques seront peut être envisageables à l'avenir...

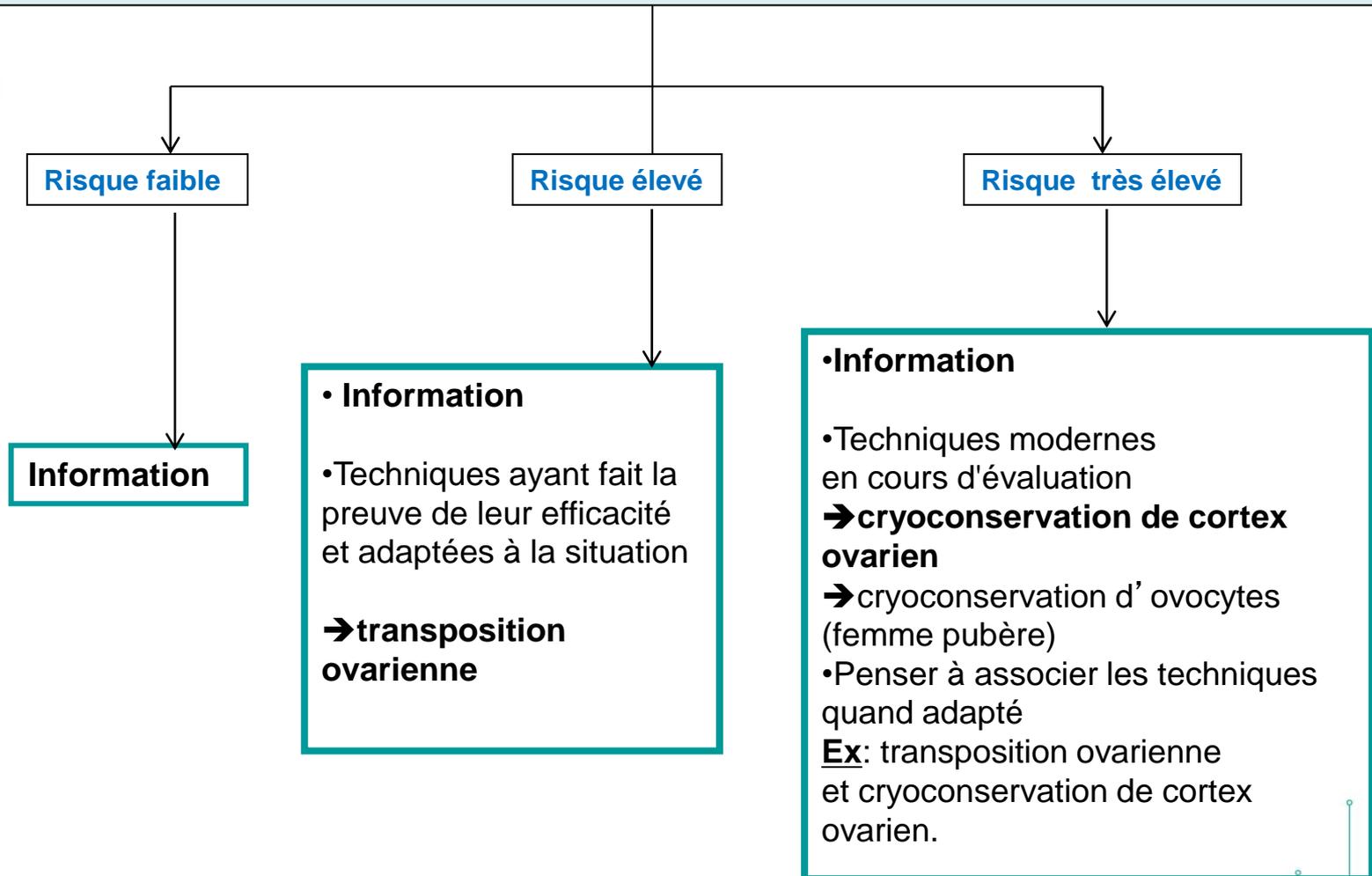
Préservation de la fertilité en cas de radiothérapie / pour les garçons

- Si chimiothérapie stérilisante + radiothérapie, proposer **la biopsie testiculaire**
- Si absence de chimiothérapie stérilisante proposer avant l'irradiation, **la transposition d'un ou des deux testicules** pendant le temps de l'irradiation

Cancer et fertilité

Filles

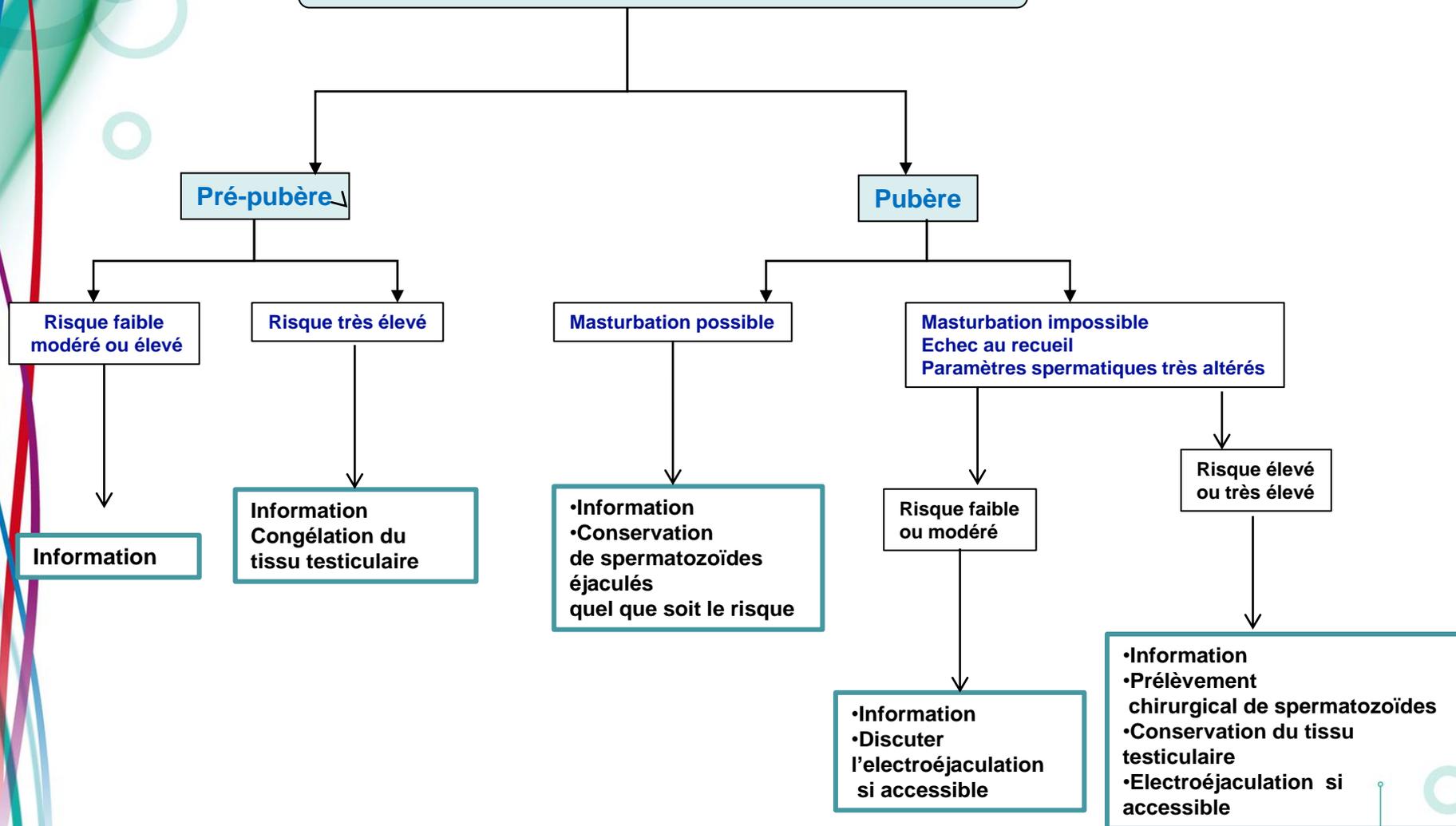
Evaluation du risque d'infertilité ou d'insuffisance ovarienne prématurée



Cancer et fertilité

Garçons

Evaluation du risque d'infertilité



Un suivi des fonctions testiculaires (endocrine et spermatogenèse) doit être mis en place pour l'ensemble des patients pré-pubères ou pubères exposés à un traitement gonadotoxique quel que soit le risque initial estimé

Cancer et fertilité

L'autoconservation de sperme/ L'adolescent

aspects psychologiques

- Complexité de la préparation psychologique de l'adolescent à la masturbation qu'il va devoir réaliser au laboratoire (parfois sans avoir d'expérience/ne s'est jamais masturbé) . Notion de l'interdit socio-culturel ou religieux.
- Ne pas initier la démarche s'il est opposant, mais programmer une consultation avec un praticien du CECOS; Le savoir faire des équipes est important.

aspects physiologiques

- Les adolescents peuvent réaliser une congélation de sperme dès lors que la spermatogenèse est présente (dès 12 ans).
- La plupart des adolescents qui ont un cancer ont un sperme de qualité suffisant pour assurer une préservation de fertilité.

aspects thérapeutiques

- Certains adolescents ont des difficultés pour réaliser un prélèvement pour des raisons d'anxiété ou de tabou. Dans ce cas, essayer une stimulation par vibromasseur peut être une alternative précieuse à la masturbation. Une étude récente a également suggéré qu'avoir un parent dans la salle d'attente peut inhiber l'adolescent qui essaie de réaliser un prélèvement de sperme à la banque de sperme.
- Une plaquette d'information de la Ligue Nationale contre le Cancer en coopération avec la Fédération des CECOS et l'association Jeune Solidarité Cancer est disponible à <http://www.ligue-cancer.net/shared/brochures>

Aspects éthiques

- Contexte particulier avec :
- Trouble de l'image de soi, dépréciation, culpabilité à se masturber
- Présence maternelle souvent gênante
- Parfois autoc = 1ère expérience sexuelle très mal vécue
- Nécessité de prise en charge adaptée grâce à un dialogue entre spécialiste du cancer et de la reproduction :
- Brochures de la ligue à diffuser en amont (brochure INCA)
- Information et accompagnement indispensables
- Aider à dissocier virilité , sexualité et stérilité

Cancer et fertilité

La conservation de tissu testiculaire en cas de cancer de l'enfant

Cancer chez l'enfant :

- < 1 % de l'ensemble des cancers,
- 1500 nouveaux cas par an en France
- dont 50% avant l'âge de 6 ans

Avec un taux de survie à long terme de 78 % pour les cancers diagnostiqués pendant l'enfance ou d'adolescence, il y a environ 60 000 survivants des cancers de l'enfance en France

Le testicule prépubère n'est pas aussi bien protégé contre les chimiothérapies cytotoxiques ou la radiothérapie que cela a été initialement pensé.

Les garçons pubères au moment du diagnostic du cancer sont candidats à une autoconservation de sperme.

Avant la puberté, possibilité de réaliser une congélation de pulpe testiculaire

(PHRC). L'objectif de cette pratique est la congélation de cellules souches spermatogoniales dans l'espoir de pouvoir les transférer après guérison du cancer à l'âge adulte dans les testicules par une injection (auto-transplantation) ou réaliser une spermatogenèse in-vitro. Ces techniques sont encore expérimentales.

(www.cecoss.org)

Cancer et fertilité

Comment parler au patient des questions de fertilité après cancer ? Parler aux adolescents de la conservation de sperme

Conseiller les adolescents concernant la conservation de sperme demande :

- D'être capable d'aider un homme jeune à essayer d'imaginer comment il peut concevoir la paternité dans un futur lointain,
- De s'assurer que l'adolescent puisse prendre une décision indépendante et informée concernant la conservation de sperme, tout en obtenant des parents un consentement
- De le préparer à visiter un centre de conservation de sperme.

Quelquefois vous ne savez pas s'il est mieux de parler de la conservation de sperme avec le patient en tête-à-tête, ou en présence d'un membre de sa famille :

Parlez au patient en privé, chaque fois que cela est possible.

En cas de relations sérieuses, sa partenaire peut l'accompagner dans ses rendez-vous.

Le centre de conservation de sperme donne l'opportunité d'offrir un lieu de parole différent du service qui traite le cancer et où la parole est autre.

Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. The attitudes and experiences of male cancer patients about infertility and sperm banking. J Clin Oncol 2002; 20:1880-1889.

Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. The knowledge, attitudes, and practices of oncology physicians regarding male infertility and sperm banking. J Clin Oncol 2002; 20:1890-1897.

Bahadur G, Whelan J, Ralph D, Hindmarsh P. Gaining consent to freeze spermatozoa from adolescents with cancer: Legal, ethical and practical aspects. Hum Reprod 2001; 16:188-193.

Surveillance après traitement

Si insuffisance gonadique, adresser l'enfant à l'endocrinologue pédiatre référent

Si alkylants à forte dose et/ou irradiation des gonades :

Garçons (vers 12 ans) :

- FSH, LH, inhibine B et testostérone,
- volume testiculaire,
- stade de Tanner.
 - ✓ Si normal, suivre le dvpt pubertaire (mesure testis) et bilan à répéter entre 16 et 18 ans en fin de puberté
 - ✓ Si anormal => endocrinologue

Filles (vers 11 ans) :

- FSH,
- développement pubertaire

Si FSH normale, et le dvpt pubertaire normal :

- évaluation par endocrinologue vers 15 ans
- et surveillance basée sur clinique, FSH, AMH et compte folliculaire entre J3 et J5, car risque d'insuffisance ovarienne prématurée

Concernant la **cryoconservation d'ovocytes** (isolés et/ou au sein du cortex ovarien) au décours du traitement, il est difficile d'établir des préconisations :

- on peut la proposer, lorsqu'on observe, au cours du suivi, une diminution de la qualité de la fonction ovarienne : FSH, AMH, et CFA (compte folliculaire antral) mais aussi en fonction de l'évolution,
- et il est a priori souhaitable d'inclure l'âge et des facteurs de risque associés d'insuffisance ovarienne précoce (il n'y a pas assez de données pour définir précisément toutes les situations).

En conséquence, un suivi spécialisé doit :

- être proposé systématiquement
- et permettra de poser éventuellement une indication secondaire de préservation de fertilité.

Cancer et fertilité

Références bibliographiques

Préservation de la fertilité chez l'enfant

- Chemaitilly et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin endocrinol metab.* 2006; 91: 1723-8
- Cohen L et al. Cancer treatment and the ovary: the effects of chemotherapy and radiation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1135: 123–5 Lee SJ et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24 : 2917-31
- Green DM et al. Fertility of female survivors of childhood cancer : a report from Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2677-85
- [Green DM](#) et al. Decreased fertility among female childhood cancer survivors who received 22-27 Gy hypothalamic/pituitary irradiation: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. [Fertil Steril.](#) 2011; 95 :1922-7
- [Lie Fong S](#), [Laven JS](#), [Hakvoort-Cammel FG](#), et al. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2009, 24, 982-990.
- [Loren AW](#), et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). [Biol Blood Marrow Transplant.](#) 2011;17(2):157-66
- Meistrich ML et al. Impact of cyclophosphamide on long term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992; 70: 2703-12
- Nelson SM, Anderson RA, Broekmans FJ, Raine-Fenning N, Fleming R, La Marca A. [Anti-Mullerian hormone: clairvoyance or crystal clear?](#) *Hum Reprod.* 2012 Mar ;27(3):631-6. Epub 2012 Jan Petersen PM et al. Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 355-8
- Williams D et al. Does Ifosfamide affect gonadal function? *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 347-5
- Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009, 113, 1355-1363.
- [Ridola V](#); et al. Testicular function of survivors of childhood cancer: a comparative study between ifosfamide- and cyclophosphamide-based regimens. [Eur J Cancer.](#) 2009; 45: 814-8
- Sudour H, Chastagner P, Claude L, Desandes E, Klein M, Carrie C, Bernier V: Fertility and Pregnancy Outcome After Abdominal Irradiation That Included or Excluded the Pelvis in Childhood Tumor Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.
- Wallace WH, Thomson AB, Saran F, *et al.* Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005,62,738-44.

Cancer et fertilité

V. Annexes

Cancer et fertilité

Annexe 1 Proposition de fiche Oncofertilité Enfant

Fiche Oncofertilité Enfant En vue d'une préservation de la fertilité féminine.

Identification de la commission multidisciplinaire

Médecins participants :

Médecin responsable de la patiente :

Médecins traitants :

Identification de l'enfant

Nom, prénom :

Age :

Date de naissance :

Coordonnées des parents :

Adresse :

Téléphone :

Contexte de la commission et données cancérologiques

Date de diagnostic

Descriptif histologique

Stade (TNM ou FIGO)

Traitements déjà reçus (avec dose totale cumulée pour chaque agent de chimiothérapie):

Projet thérapeutique en attente de l'avis de la plateforme oncofertilité (Joindre RCP)

Données médicales

Poids : Taille :

Autres ATCD :

Puberté : oui non

Age des premières règles :

Cycles : Jours Irréguliers ?

Synthèse - Questions

Conduite à tenir proposée par la plateforme oncofertilité

Cancer et fertilité

Annexe 2 Proposition de fiche Oncofertilité Adulte - Femme

Fiche Oncofertilité Adulte En vue d'une préservation de la fertilité féminine.

Identification de la commission multidisciplinaire

Médecins participants :

Médecin responsable de la patiente :

Médecins traitants :

Identification de la patiente et éventuellement du conjoint

Nom, prénom, date de naissance patiente :

Nom, prénom, date de naissance du conjoint :

Statut :

Célibataire
 En concubinage PACS, mariage

Durée de vie commune =

Désir de grossesse au moment du diagnostic OUI NON

Contexte de la commission et données cancérologiques

Date de diagnostic

Descriptif histologique

Stade (TNM ou FIGO)

Traitements déjà reçus (avec dose totale cumulée pour chaque agent de chimiothérapie):

Projet thérapeutique en attente de l'avis de la plateforme oncofertilité (Joindre RCP)

EXAMEN CLINIQUE

Evaluation de la fertilité du couple

*A remplir si connu ou réalisable au sein du centre demandant l'avis
Dans le cas contraire, un lieu de réalisation du bilan sera proposé par la « plateforme oncofertilité »*

♀ : ans

♂ :ans

Taille= Poids =
A.T.C.D remarquables :

A.T.C.D remarquables :

G P :

Enfants :

Poids : Taille : IMC :

Cycles : Jours Irréguliers ? Contraception ?

BILAN INITIAL

Echo : Compte de Follicules antraux (CFA)

Spermogramme ml ...
..... M/mL

Bilan hormonal (préciser le jour du cycle) :

FSH LH : E2 : AMH :

Mobilité
Culture :
TMS :

Autre:

Autre:

Synthèse - Questions

Conduite à tenir proposée par la plateforme oncofertilité

Cancer et fertilité**Annexe 3 : le spermogramme (Normes OMS)**

Paramètres	Limite inférieure de normalité
volume de sperme (ml)	1,5 (1,4 – 1,7)
Nombre total de spermatozoïdes (10^6 par éjaculat)	39 (33 – 46)
Concentration de spermatozoïdes (10^6 par ml)	15 (12 – 16)
Mobilité totale (progressive + non progressive, %)	40 (38 – 42)
Mobilité progressive (%)	32 (31 – 34)
Vitalité (spermatozoïdes vivants, %)	58 (55 – 63)
Morphologie des spermatozoïdes (formes normales, %, classification de Kruger)	4 (3 – 4)
pH	> 7,2
Leucocytes (10^6 /ml)	< 1,0

Cancer et fertilité

Lexique

ABM	Agence de la Biomédecine
ACI	Aménorrhée chimio-induite
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
CECOS	Equipe pluridisciplinaire incluant un plateau technique de cryobiologie et assurant les missions de congélation et cryoconservation à court et à long terme, à usage autologue des gamètes et/ou tissus germinaux, la gestion du don de gamètes et de l'accueil d'embryon.
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
DIU	Dispositif intra-utérin
FIV	Fécondation <i>in Vitro</i>
GO-AJA	Groupe Onco-hématologie Adolescents et jeunes Adultes
GRECOT	Groupe de Recherche et d'Etude sur la Cryoconservation de l'Ovaire et du Testicule
Gy	Gray
IARC	International Agency for Reseach on Cancer
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
MIV	Maturation ovocytaire in vitro
SFCE	Société Française de Lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et l'Adolescent