PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

LES REFERENTIELS

PRESERVATION FERTILITE ET CANCER

Version validée 13/11/2015

Rédacteur(s)	Membres du groupe de travail : BAKRIN Naoual, chirurgien gynécologue, Hospices Civils de Lyon; BROUILLET Sophie, PMA, CHU Grenoble; CHABERT Philippe, chirurgien gynécologue, Hospices Civils de Lyon; CHOPIN Nicolas, chirurgien gynécologue, Centre Léon Bérard, Lyon; COLLARD Olivier, oncologue médical, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint Etienne; du MESNILDOT Pernelle, gynécologue, Hospices Civils de Lyon; FURTOS Charlotte, chirurgien gynécologue, Clinique Mutualiste Saint Etienne; HENNEBICQ Sylviane, PMA, CHU Grenoble; KLEIN Jean Philippe, PMA, CHU Saint Etienne; LABROSSE CANAT Hélène, Chef de projets, Réseau Espace Santé Cancer, Lyon; LORNAGE Jacqueline, PMA, Hospices Civils de Lyon; MATHEVET Patrice, chirurgien gynécologue, CHU Vaudois, Lausanne; MERY Lionel, PMA, CHU St Etienne; RENARD Cécile, pédiatre, IHOP Lyon; ROUSSET-JABLONSKI Christine, gynécologue, Centre Léon Bérard Lyon.
---------------------	---

Version validée 13/11/2015

Ce référentiel s'adresse aux professionnels prenant en charge des patients atteints de cancer en situation non métastatique. En cas de situation métastatique, la question de la préservation de la fertilité pourra aussi être discutée en tenant compte du pronostic.

Sommaire du référentiel

Préservation de la fertilité dans le parcours personnalisé de soins	<u>4</u>
Bilan systématique avant une consultation de PMA	<u>6</u>
Tumeurs gynécologiques	
Tumeur borderline	<u>7</u>
Tumeur de l'ovaire	<u>9</u>
Cancer du col de l'utérus.....	<u>10</u>
Cancer de l'endomètre	<u>11</u>
Cancer du sein	<u>12</u>
Femme atteinte de cancer, pubère, âge < 40 ans, hors cancer du sein et cancers gynécologiques	<u>13</u>
Risques pour la fertilité à long terme chez l'homme selon les traitements reçus	<u>15</u>
Risques pour la fertilité à long terme chez l'enfant selon les traitements reçus	<u>16</u>
Techniques de préservation de la fertilité féminine	
FIV et conservation embryonnaire	<u>19</u>
Conservation des ovocytes matures	<u>20</u>
Congélation de cortex ovarien	<u>21</u>
Conservation des ovocytes immatures suivi de MIV (protocole de recherche).....	<u>22</u>
Techniques de préservation de la fertilité masculine	<u>23</u>
Les alternatives possibles	<u>25</u>
La contraception	<u>26</u>
Annexes	<u>27</u>

Préservation de la fertilité dans le parcours personnalisé des soins

Bilan systématique avant une consultation de PMA

Chez la femme	Chez l'homme
<ul style="list-style-type: none"> • Compte folliculaire si possible sur place ou sera fait au centre de PMA • Sérologies : VIH, VHB (AgHBs, Ac antiHBc, Ac antiHBs), VHC, syphilis (TPHA, VDRL), Chlamydiae (non obligatoire) • Dosage sanguin AMH (hormone antimüllérienne) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sérologies : VIH, VHB (AgHBs, Ac antiHBc, Ac antiHBs), VHC, syphilis (TPHA, VDRL), Chlamydiae (non obligatoire)

**Ces examens sont à réaliser le plus tôt possible dans le parcours.
Les sérologies doivent être disponibles au moment de la préservation.**

Tumeur borderline de stade I reconnue lors de l'intervention (extemporané)

Traitement conservateur possible ?

oui

non

Traitement conservateur

- Tumeur unilatérale: annexectomie unilatérale, voire kystectomie dans les cas particuliers
- Si tumeur bilatérale: modalités du traitement conservateur dépend de la taille des lésions (optimalement kystectomie bilatérale si techniquement possible)

Stadification péritonéale (cytologie péritonéale, omentectomie, biopsies péritonéales multiples)
Pas de chirurgie ganglionnaire
Traitement coelioscopique complet possible

Traitement conservateur d'une partie d'un ovaire impossible (atteinte ovarienne importante imposant une annexectomie bilatérale ou unilatérale sur ovaire unique)

- Conservation de l'utérus
- Cryopréservation** en cours de chirurgie dans le cadre d'un protocole de recherche (pas de greffes ultérieures possible)

Stadification péritonéale (cytologie péritonéale, omentectomie, biopsies péritonéales multiples)
Pas de chirurgie ganglionnaire
Traitement coelioscopique complet possible

* Situations à discuter au cas par cas en cas d'implant non invasif

En l'absence de projet de grossesse, privilégier une contraception par oestroprogestatifs.

- **Bilan initial:** IRM pelvienne, hystérocopie, coelioscopie
- **Traitement** par macroprogestatif, DIU au lévonorgestrel ou agonistes de la GnRH +/- inhibiteurs de l'aromatase
- **Evaluation à 3 mois:**
 - Échographie pelvienne
 - +/- Biopsie endomètre
- **Evaluation à 6 mois et à 9 mois**
 - Échographie pelvienne
 - Hystérocopie diagnostique avec biopsie endométriale
- **Au delà de 12 mois:**
 - en l'absence de réponse complète: hystérectomie
- **après validation RCP** à 6 mois mais réponse complète à 9 ou 12 mois ==> grossesse après 6 mois)
 - : grossesse possible en cas de réponse complète à partir de 6 mois (car si pas de réponse complète
 - En l'absence de grossesse au delà de 6 mois: orientation vers aide médicale à la procréation
- En cas d'infertilité: **Discussion en RCP:** aide médicale à la procréation
- Traitement radical après grossesse (préservation ovarienne possible avant 40 ans)

Pour les stades avancés : il n'existe pas de critères d'exclusion à la préservation de la fertilité

Thérapies ciblées :

- Peu de données publiées
- **Trastuzumab**: Elévation des oligo/anhydramnios si exposition > 1er trimestre, réversible en général à l'arrêt du trastuzumab (Si grossesse -1er trim- découverte pdt traitement par trastuzumab, arrêt du trastuzumab et poursuite de la grossesse) En conclusion : à éviter
- Bévacizumab** : contre indication

Patientes RH -:
Agonistes de la GnRH
[page 28](#)

Femme atteinte de cancer, pubère, âge < 40 ans, hors cancer du sein et cancers gynécologiques

Thérapies ciblées :

- Peu de données publiées
- **Rituximab** : probablement pas tératogène, mais cas de neutropénie prolongée et d'augmentation des infections chez les nouveaux nés exposés
- **Bévacizumab** : contre indication

- *Radiotoxicité:
- ≥ 2 à 4 Gy sur les 2 ovaires
 - ≥ 14 Gy sur l'utérus
 - > 24 Gy en cranio encéphalique
 - si RT pelvienne > 6 Gy : transposition ovarienne si nécessaire ou transposition unilatérale et cryoconservation contralatérale

Femme atteinte de cancer, pubère, âge < 40 ans, hors cancer du sein et cancers gynécologiques

Groupe de risque ?

Groupe 4

- Traitement avec procarbazine ou ifosfamide ou chlorambucil ou autres agents alkylants à forte dose
- Radiothérapie abdominale totale ou pelvienne * ≥ 10 Gy
- si âge < 20 ans: cyclophosphamide $\geq 7,5$ mg/m²

Groupe 5

- Irradiation corporelle totale*
- Agents alkylants (cyclophosphamide, busulfan, melphalan) pour conditionnement avant greffe
- Agent alkylant + TBI ou irradiation pelvienne

Discussion :

Si stimulation d'urgence possible:
Congélation d'ovocytes ou d'embryons

Si stimulation impossible:

- Congélation de cortex ovarien
- À discuter prélèvements ovocytes immatures suivi de maturation in vitro dans le cadre d'un protocole de recherche

En cas de traitement avec doses importantes de procarbazine, ifosfamide ou alkylant : attendre rémission complète avant de prélever le cortex ovarien [page 27](#)

Thérapies ciblées :

- Peu de données publiées
- **Rituximab** : probablement pas tératogène, mais cas de neutropénie prolongée et d'augmentation des infections chez les nouveaux nés exposés
- **Bévacizumab** : contre indication

***Radiotoxicité:**

- ≥ 2 ou 4 Gy sur les 2 ovaires
- ≥ 14 Gy sur l'utérus
- > 24 Gy en cranie encéphalique
- si RT pelvienne > 6 Gy : transposition ovarienne si nécessaire ou transposition unilatérale et cryoconservation controlatérale

Risques pour la fertilité à long terme chez l'homme selon les traitements reçus

Chimiothérapie et radiothérapie

Non évalué	Risque faible	Risque modéré/Risque élevé	
	Cryoconservation du sperme chez le garçon pubère		
Taxanes Irinotecan Oxaliplatine Thérapies ciblées Cisplatine Gemcitabine Carboplatine Hydroxyurée	Alkylants Cyclophosphamide (<3,5 g/m ²) Ifosfamide (<36 g/m ²) Nitroso-urées 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)

Chirurgie

En cas de prostatectomie, cystoprostatectomie

enfant

Enfant atteint de cancer, sexe féminin

Groupe de risque ?

Groupe 1
Risque faible

Anti métabolites: azathioprine, fludarabine, Méthotrexate, 6-Mercaptopurine, cytarabine
Vinca-alcaloïdes: vincristine, vinblastine
Antibiotiques: bléomycine, actinomycine-D
Anthracyclines: doxorubicine
Epipodophylotoxines: étoposide

Préconisation
Information (sans consultation spécifique)

Groupe 2
Risque modéré d'infertilité et/ou d'insuffisance ovarienne prématurée

Alkylants:
Ifosfamide (> 60 g/m²)
Lomustine (360 mg/m²)
Procarbazine (> 6 g/m²)
Melphalan (140 mg/m²)

En cas de plusieurs traitement alkylants associés, les toxicités se cumulent

Préconisation
Information avec proposition de consultation spécifique
A discuter au cas par cas: autoconservation de tissu ovarien (habituellement non recommandé sauf cas particulier)

Groupe 3
Risque élevé de castration dès l'administration des traitements

Cyclophosphamide (> 6 g/m²)
Busulfan (600 mg/m²)
Thiothépa (> 600 mg/m²)
Radiothérapie
Irradiation corps total
Irradiation pelvienne (≥ 4 Gy sur 2 ovaires ou ≥ 15 Gy sur utérus)
Craniospinale (si ovaires dans le champ d'irradiation)
-Irradiation abdominale ou pelvienne 15 Gy

Radiosensibilité utérine : dommage potentiellement irréversible 14 à 30 Gy

Préconisation
Information avec consultation spécifique
Proposer une autoconservation de tissu ovarien

enfant

**Enfant impubère atteint de cancer, sexe masculin
= pas de cryoconservation de spermatozoïde possible**

Groupe de risque ?

**Groupe 1
Risque faible**

Alkylants

Cyclophosphamide (<3,5 g/m²)
Ifosfamide (<36 g/m²)

Nitroso-urées

Lomustine (1 g/m²)
Carmustine (500mg/m²)

Antimétabolites

Azathioprine,, Fludarabine,
Methotrexate, 6-Mercaptopurine
Cytarabine

Vinca-alcaloïdes

Vincristine, Vinblastine

Antibiotiques

Bléomycine, Actinomycine D

Anthracyclines

Doxorubicine, Daunorubicine
Mitoxantrone

Epipodophylotoxines

Etoposide

Antimétabolites :

Dacarbazine

**Groupe 2
Risque modéré**

Alkylants

Cyclophosphamide
(3,5- 9 g/m²)
Procarbazine
(< 4 g/m²)
Ifosfamide
(>36 g/m²)

Risque élevé

Procarbazine
(> 4 g/m²)
Thiotépa
(400mg/m²)

**Groupe 3
Risque très élevé**

Alkylants

Busulfan (600mg/m²)
Melphalan (si association)(140mg/m²)
Thiotépa (900mg/m²)

Radiothérapie

La période pré-pubertaire est
particulièrement sensible.

- Irradiation Corps Totale (ICT)
- Testiculaire

Radio-sensibilité testiculaire

**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 <20Gy

Préconisation

Information +/- avec consultation spécifique

Préconisation

Discussion: congélation
tissus testiculaire

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.

- FIV et conservation embryonnaire [page 19](#)
- Conservation des ovocytes matures [page 20](#)
- Congélation de cortex ovarien [page 21](#)
- Conservation des ovocytes immatures suivi de MIV [page 22](#)

La préservation de la fertilité féminine : Comment ?

Stimulation suivie de FIV et conservation embryonnaire

Fortement dépendante de l'âge et de la réserve ovarienne : balance bénéfice/risque à évaluer individuellement

Patiente < 40 ans, en couple
Avant radio/chimiothérapie
Cancer hormono-dépendant :
contre-indication si tumeur en place;
indication à valider au cas par cas en RCP

Consultation et signature d'un consentement au centre de PMA

Stimulation ovarienne (environ 15j à partir des règles)

Surveillance par échographie et dosages hormonaux

Ponction folliculaire, sous AG, voie vaginale au bloc opératoire

Culture embryonnaire

Conservation sans limitation de durée dans des paillettes identifiées à -196°C

La préservation de la fertilité féminine : Comment ?

Stimulation suivie de conservation des ovocytes matures

Fortement dépendante de l'âge et de sa réserve ovarienne : balance bénéfice/risque à évaluer individuellement

Patiente pubère, < 40 ans
Avant radio/chimiothérapie
Cancer hormono-dépendant :
contre-indication si tumeur en place;
indication à valider au cas par cas en RCP

Consultation et signature
d'un consentement au
centre de PMA

Stimulation
ovarienne
(environ 15j à
partir des règles)

Surveillance par
échographie et
dosages hormonaux

Ponction
folliculaire,
sous AG, voie
vaginale au
bloc opératoire

Vitrification des
ovocytes

Conservation
sans limitation
de durée dans
des paillettes
identifiées à
-196°C

La préservation de la fertilité féminine : Comment ?

Congélation de cortex ovarien

Follicule de réserve
Contenant des ovocytes
immatures

Femmes concernées:

- Filles impubères (seule technique possible chez l'enfant) ou pubères
- Femmes de moins de 35 ans et à discuter chez les femmes entre 35 et 40 ans en fonction de la réserve ovarienne.

Modalités pratiques :

- Coelioscopie sous anesthésie générale : ovariectomie unilatérale
- Analyse anatomopathologique systématique de la médullaire et compte folliculaire

Limites / inconvénients :

- Risque potentiel de réintroduction de la pathologie au moment de la réutilisation (👉 [page 27](#))

Avantages

- Réalisable en 48h
- Technique pouvant être réalisée après le début des traitements

La préservation de la fertilité féminine : Comment ?

Prélèvement d'ovocytes immatures suivi de maturation in vitro MIV dans le cadre d'un protocole de recherche

Femmes concernées :

Femmes pubères de moins de 40 ans

Modalités pratiques :

Ponction folliculaire sans stimulation préalable

Maturation in vitro suivie de vitrification des ovocytes ou des embryons après MIV

ovocyte immature

ovocyte mûr

Une seule grossesse publiée à ce jour avec cette technique.

Cette technique n'est réalisée que dans le cadre de protocoles de recherche.

*Du fait de cette faible rentabilité et du manque de recul, cette technique est réservée aux situations où les autres techniques de préservation de la fertilité sont contre-indiquées ou ne sont pas indiquées (ex : contre-indication ou délai trop court pour une stimulation ovarienne et traitement n'ayant pas une toxicité justifiant une congélation de cortex)

La préservation de la fertilité masculine : Comment ?

Cryoconservation de spermatozoïdes

La préservation de la fertilité masculine : Comment ?

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.

Les alternatives possibles à la préservation

- Les alternatives possibles à la préservation par manque de temps par rapport à l'urgence du début du traitement anticancéreux
 - **Don d'ovocyte:**
 - 190 enfants nés par don d'ovocyte en 2009 en France (données ABM).
 - Pénurie de donneuse → campagne nationale de promotion pour le don de gamètes (ABM).
 - **Adoption :**
 - 4310 adoptions en 2010 (3500 à l'étranger);
 - 30 000 agréments valides en France en 2010
 - Agrément: 9 mois selon la loi; Durée de l'agrément: 5 ans (à confirmer tous les ans)
 - Délai moyen d'adoption : 1 à 3 ans (2 ans à l'étranger, 3 ans en France)

Contraception

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

Chez l'homme

- Une contraception efficace est recommandée pendant le traitement
- Après le traitement, une contraception est recommandée pendant 6 à 12 mois : durée à discuter au cas par cas en fonction des traitements reçus

Chez la femme

- Nécessité d'une contraception efficace pendant tout le traitement anticancéreux
- Contre indication aux contraceptions hormonales après cancer du sein.
- En cas de chimiothérapie thrombopénisante, éviter les phénomènes hémorragiques pouvant survenir au moment des règles avec des contraceptions entraînant une aménorrhée.

Risque de métastase ou infiltration du tissu ovarien faisant discuter l'indication de préservation de cortex ovarien

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
Carcinome épidermoïde du col	Cancer du sein -Canalaire infiltrant stade IV -Lobulaire infiltrant	Leucémie
Sarcome d'Ewing	Adénocarcinome et carcinome adénosquameux du col	Lymphome de Burkitt
Cancer du sein canalaire infiltrant stades I à III	Adénocarcinome colorectal et appendiculaire	Neuroblastome
Néphroblastome	Tumeurs digestives hautes	Rhabdomyosarcome génital
Lymphome non Hodgkinien		
Lymphome de Hodgkin		
Ostéosarcome		
Rhabdomyosarcome non génital		

Les agonistes de la GnRH

- Leur efficacité en préservation de la fertilité est débattue, et il est recommandé de ne pas se reposer sur leur utilisation en préservation de la fertilité
- Une certaine efficacité serait observée pour les cancers du sein RH-, lorsqu'ils sont utilisés pendant la chimiothérapie
- En dehors de cette situation, leur utilisation en préservation de la fertilité ne devrait se faire que dans le cadre d'essais
- En revanche, leur utilisation dans le but d'induire une aménorrhée pendant les traitements est tout à fait possible

Références bibliographiques

Référentiel Cancer, santé sexuelle et intimité <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1012ONCOSEXO.pdf>