



Février 2013

Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité

ÉTAT DES CONNAISSANCES ET PROPOSITIONS



L'Agence de la biomédecine est une agence publique nationale de l'État créée par la loi de bioéthique de 2004. L'Agence exerce ses missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines. Elle met tout en œuvre pour que chaque malade reçoive les soins dont il a besoin, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. Par son expertise, elle est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions.



Agence sanitaire et scientifique de référence dédiée au cancer, l'Institut national du cancer stimule, soutient et met en œuvre une politique coordonnée de lutte contre la maladie. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa regroupe environ 150 collaborateurs en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information.

Mots clés

Préservation de la fertilité, Cancer de l'enfant, Cancer de l'adolescent, Cancer de l'adulte jeune, Cancer de l'adulte, Traitements des cancers, Conservation de spermatozoïdes, Conservation d'ovocytes, Conservation tissus ovariens, Conservation du tissu testiculaire, Gonadotoxicité des chimiothérapies, Gonadotoxicité de la radiothérapie, Qualité de vie

Key words

Fertility preservation, Cancer in childhood, Cancer in adolescent, Cancer in young adult, Cancer in adult, Cancer therapies, Sperm cryopreservation, Oocyte cryopreservation, Ovarian tissue cryopreservation, Testicular tissue cryopreservation, Chemotherapy, Radiotherapy, Quality of life

Points essentiels

- ▶ Le traitement du cancer de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune s'est considérablement amélioré durant les dernières décennies.
- ▶ De nombreux jeunes patients doivent faire face aux séquelles des traitements du cancer.
- ▶ Les traitements associant diversement chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, peuvent altérer la fonction de reproduction (gamétogenèse, qualité du gamète, fonction endocrine, sexualité).
- ▶ La possibilité de mener à bien un projet parental est un élément essentiel de la qualité de vie à distance des traitements du cancer et devient une vraie préoccupation des patients, de leurs familles et des équipes médicales.
- ▶ Des stratégies de préservation de la fertilité peuvent être mises en œuvre avant la mise en route des traitements du cancer grâce aux récentes évolutions de la médecine et de la biologie de la reproduction ; parmi celles-ci, la conservation des gamètes ou des tissus germinaux occupe une large place.
- ▶ L'information sur les possibilités de préservation de la fertilité n'est actuellement pas suffisamment développée, compromettant le principe de l'accès à des soins de qualité équitable pour tous.
- ▶ L'accès à la préservation de la fertilité doit être garanti à tous les jeunes patients atteints d'un cancer.
- ▶ La préservation de la fertilité chez l'enfant est possible indépendamment de l'âge grâce à la conservation du tissu germinatif. Chez l'adolescent, la préservation par conservation de sperme est possible dès 12 ans.
- ▶ Le Plan cancer 2009-2013, dans sa mesure 21 précise (action 21.3) : de « reconnaître en lien avec l'Agence de la biomédecine des plateformes régionales de cryobiologie associées aux centres d'étude et de conservation du sperme (CECOS)... pour améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer ». La pluridisciplinarité médicale est essentielle au fonctionnement de ces plateformes régionales de cryobiologie. Certaines structures se sont développées et proposent de s'appeler « plateformes clinicobiologiques de préservation de la fertilité ».
- ▶ La balance bénéfique/risque de la mise en œuvre d'une méthode de préservation de la fertilité doit être soigneusement évaluée par l'équipe pluridisciplinaire qui prend en charge le patient en amont et au cas par cas ; elle doit être explicitée au patient et/ou à sa famille.
- ▶ L'amélioration du niveau de connaissance de tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de cancer est indispensable. Des actions d'information des patients et de formation des professionnels doivent être proposées.
- ▶ La connaissance sur la toxicité des traitements du cancer, les méthodes de préservation et de restauration de la fertilité, la recherche clinique et fondamentale doivent être développées.

Ce document, réalisé dans le cadre d'un accord entre
l'Institut national du cancer et l'Agence de la biomédecine

et grâce à la collaboration des professionnels concernés,

a pour objectif de sensibiliser les professionnels de santé
du domaine de la cancérologie et de la médecine de la reproduction
aux dernières avancées en matière de préservation de la fertilité.

Groupe de travail

Dr BERNIER-CHASTAGNER Valérie	Centre Alexis Vautrin Radiothérapie 6 avenue de Bourgogne 54500 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY
Pr BUJAN Louis	Hôpital Paule de Viguier – CHU Toulouse 330 avenue de Grande Bretagne CECOS Groupe d'activité Médecine de la reproduction EA 3694 Fertilité humaine, Université Toulouse III 31059 TOULOUSE cedex 09
DUBOIS Damien	Jeunes Solidarité Cancer 14, rue Corvisart 75013 PARIS
Dr GALAMBRUN Claire	CHU de Marseille – Hôpital de la Timone Hématologie pédiatrique 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE cedex 05
Dr IZARD Vincent	Hôpital de Bicêtre Urologie 78 rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICÊTRE cedex
Pr MARTELLI Hélène	Hôpital de Bicêtre Chirurgie Pédiatrique 78 rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICÊTRE cedex
Dr PACQUEMENT Hélène	Institut Curie Pédiatrie (Dr. Michon) 26 rue d'Ulm 75248 Paris cedex 05
Pr POIROT Catherine	Hôpital Pitié Salpêtrière Assistance médicale à la procréation 47 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13
Pr RIVES Nathalie	CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle Biologie de la reproduction - CECOS 76031 ROUEN cedex
Dr THIBAUD Élisabeth	Hôpital Necker-Enfants Malades Centre de référence des pathologies gynécologiques rares Endocrinologie et Gynécologie pédiatriques 149 rue de Sèvres 75743 PARIS cedex 15
Pr VERNANT Jean-Paul	Hôpital La Pitié Salpêtrière Hématologie 47 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13

Dr HOOG-LABOURET Natalie Institut National du Cancer
Mission Médicament
52 avenue André Morizet
92513 BOULOGNE BILLANCOURT cedex

Dr MERLET Françoise Agence de la biomédecine
Direction générale médicale et scientifique
1 avenue du Stade de France
93212 SAINT DENIS LA PLAINE cedex

Ont apporté leur expertise sur des thèmes particuliers et largement contribué au travail de rédaction

Dr DAUDIN Myriam Hôpital Paule de Viguié – CHU Toulouse
CECOS Groupe d'activité Médecine de la reproduction
EA 3694 Fertilité humaine, Université Toulouse III
330 avenue de Grande Bretagne
31059 TOULOUSE cedex 09

Dr ELEFANT Élisabeth Hôpital Armand Trousseau
Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
26 avenue du Dr Netter
75571 PARIS cedex 12

Dr MIGNOT Laurent Institut Curie
Département de médecine oncologique
26 rue d'Ulm
75005 PARIS

Liste des sociétés savantes consultées

- AFSOS** Association francophone pour les soins oncologiques de support
- AFU** Association française d'urologie
- BLEFCO** Fédération de biologistes des laboratoires d'études de la fécondation et de la conservation de l'œuf
- CECOS** Centre d'étude et de conservation des œufs et du Sperme
- CNGOF** Collège national des gynécologues et obstétriciens français
- FNCGM** Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale
- GEDO** Groupe d'études pour le don d'ovocytes
- GEFF** Groupe d'étude de la fécondation in vitro en France
- GRECOT** Groupe de recherche et d'étude sur la cryoconservation de l'ovaire et du testicule
- SALF** Société d'andrologie de langue française
- SCPFIV** Syndicat des centres privés de fécondation in vitro
- SFBCT** Société française de bio-ingénierie cellulaire et tissulaire
- SFCE** Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent
- SFG** Société française de gynécologie
- SFGM-TC** Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire
- SFH** Société française d'hématologie
- SFRO** Société française de radiothérapie oncologique
- SFSPM** Société française de sénologie et pathologie mammaire
- SMR** Société de médecine de la reproduction

Liste des associations d'usagers consultées

- JSC** Jeunes, Solidarité et Cancer
- Ligue** Ligue nationale contre le cancer

Sommaire

Introduction.....	13
Méthodologie	15
I. Toxicité des traitements sur la fonction de reproduction	17
I.1. Généralités.....	18
I.1.1. Difficultés à dresser un état des lieux précis	18
I.1.2. Effets toxiques sur les cellules gonadiques.....	19
I.1.3. Autres effets toxiques.....	19
I.2. Impact de la radiothérapie, de l’iodothérapie et de la curiethérapie	21
I.2.1. Généralités	21
I.2.2. Sur l’appareil génital masculin.....	21
I.2.3. Sur l’appareil de reproduction féminin.....	22
I.2.3.a. Ovaire	22
I.2.3.b. Utérus.....	23
I.2.3.c. Autres cibles	23
I.2.3.d. Conséquences pour d’éventuelles grossesses.....	23
I.3. Impact de la chimiothérapie et de l’hormonothérapie	24
I.3.1. Classe de molécules.....	24
I.3.2. Chez l’enfant.....	24
I.3.3. Chez l’adulte	24
I.3.4. Doses	25
I.3.5. Délais	25
I.3.6. Atteintes histologiques.....	25
I.3.7. Traitement hormonal adjuvant	25
I.4. Impact de la chirurgie.....	26
I.5. Génotoxicité des traitements.....	26
I.5.1. Chez l’animal	26
1.5.1. a. Exposition à la chimiothérapie	26
1.5.1. b. Exposition à l’irradiation.....	27
I.5.2. Dans l’espèce humaine.....	27
I.6. Autres conséquences	28
II. Préservation de la fertilité : stratégies actuelles.....	29
II.1. Conditions générales.....	30
II.1.1. Conditions liées à la sécurité sanitaire.....	30
II.1.2. Consentement	30
II.1.3. Conservation des gamètes ou des tissus germinaux	30
II.2. Consultation préalable à la conservation des gamètes et tissus germinaux	31
II.3. Conservation des spermatozoïdes et du tissu testiculaire.....	31
II.3.1. Conservation des spermatozoïdes.....	31
II.3.1.a. Recueil des spermatozoïdes	31
II.3.1.b. Prélèvement chirurgical des spermatozoïdes	32
II.3.1.c. Congélation des spermatozoïdes.....	32
II.3.1.d. Utilisation ultérieure	33
II.3.2. Prélèvement et conservation de tissu testiculaire.....	33

II.4. Conservation des ovocytes et des tissus ovariens	34
II.4.1. Conservation des ovocytes.....	34
II.4.1. a. Conservation d’ovocytes matures.....	34
II.4.1. b. Conservation d’ovocytes prélevés à l’état immature.....	35
II.4.2. Tissu ovarien.....	36
II.4.2. a. Prélèvement et conservation de tissu ovarien.....	36
II.4.2. b. Utilisation ultérieure.....	37
II.5. Conservation d’embryons	38
II.6. Autres techniques de préservation	39
II.6.1. Protection hormonale ou chimique.....	39
II.6.2. Transposition des ovaires.....	39
III. La situation en France	41
III.1. Des actions significatives	42
III.1.1. Conservation des spermatozoïdes.....	42
III.1.2. Conservation du tissu testiculaire.....	42
III.1.3. Conservation de tissus ovariens.....	42
III.2. Une grande disparité de prise en charge	43
III.2.1. Accès inégal à l’information sur la prise en charge.....	43
III.2.1. a. Mauvaise information des patients.....	44
III.2.1. b. Disparités selon le sexe des patients.....	44
III.2.1. c. Information et mobilisation insuffisantes des professionnels.....	44
III.2.1. d. Difficulté à aborder la question de la fertilité ultérieure dans le contexte de l’annonce du cancer.....	45
III.2.1. e. Temps nécessaire pour une information complète.....	45
III.2.1. f. Insuffisance de données sur la toxicité des traitements.....	45
III.2.1. g. Défaut de connaissance des options de préservation de la fertilité.....	45
III.2.1. h. Méconnaissance de l’importance de la fertilité des patients guéris d’un cancer.....	46
III.2.2. Recherche peu développée.....	46
IV. Des pistes d’amélioration	47
IV. 1. Références juridiques	48
IV.1.1. Point de vue de la médecine et biologie de la reproduction.....	48
IV.1.1. a. Loi de bioéthique.....	48
IV.1.1. b. Dispositif d’autorisation des laboratoires de biologie de la reproduction.....	48
IV.1.2. Point de vue de la cancérologie.....	48
IV.1.2. a. Dispositif d’autorisation pour la prise en charge des cancers.....	48
IV.1.2. b. Critères d’agrément de l’INCa.....	48
IV.1.2. c. Plan cancer 2009-2013.....	49
IV.2. Recommandations professionnelles	50
IV.3. Importance d’une politique systématique d’information des patients	50
IV.3.1. Nombreuses recommandations.....	50
IV.3.2. Implication des psychologues.....	51
IV.3.3. Prise en charge spécifique des enfants et des adolescents.....	51
IV.3.4. Supports de communication.....	52
IV.3.5. Contenu de l’information.....	53
IV.3.6. Consentement.....	53
IV.3.7. Lien avec les associations.....	53

IV.4. Améliorer l'accès à des structures spécialisées et mobiliser des équipes médicales	54
IV.4.1. Établissements autorisés répartis sur le territoire	54
IV.4.2. Plateformes de cryobiologie.....	54
IV.4.3. Formation des équipes	55
IV.4.3.a. Par les liens entre professionnels.....	55
IV.4.3.b. Par les formations spécifiques	55
IV.4.4. Développement de bonnes pratiques	55
IV.4.5. Urgence des demandes	56
IV.5. Instituer un suivi	56
IV.5.1. Suivi des patients.....	56
IV.5.2. Acquisition de nouvelles connaissances.....	57
IV.5.2.a. En vue d'améliorer l'état des connaissances sur la toxicité des traitements	57
IV.5.2.b. En vue d'améliorer les techniques de prélèvement et de conservation	58
IV.5.2.c. En vue d'améliorer les méthodes de restauration de la fertilité	58
IV.5.2.d. Centres de ressources biologiques.....	58
IV.5.3. Suivi des axes d'amélioration	59
Conclusions.....	60
Annexes.....	63
Plan Cancer 2009-2013	64
Critères d'agrément pour la pratique du traitement des cancers des enfants et adolescents de moins de 18 ans	66
Données nationales d'activité de préservation de la fertilité en 2010	69
Répartition sur le territoire national des établissements ayant assuré en 2010 une activité de conservation à usage autologue des spermatozoïdes et des tissus ovariens.....	71
Fiche concernant les problèmes hormonaux et la fertilité élaborée par le Comité suivi à long terme de la Société française des cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent	71
Liste des programmes financés dans le cadre des appels d'offres de l'Agence de la biomédecine	72
Liste des projets financés dans le cadre du PHRC cancer ou STIC cancer ou appel à projets INCa fertilité et cancer	75
Protocole ADOFERTICA de préservation spermatique chez le jeune adolescent	76
Protocole national de cryopréservation de tissu testiculaire chez le garçon prépubère.....	77
Protocole financé par la Ligue nationale contre le cancer	78
Protocole CAROLÉLISA	79
Plateforme régionale ONCO PACA et Corse.....	80
Préservation de la fertilité en oncologie : bilan des pratiques en régions PACA-Corse	81
CANCER et REPRODUCTION : Enjeux 2010-2015	82
Plaquette d'information élaborée par le GRECOT	89
Plaquette du CHU Toulouse	91
Le site d'information de l'INCa	92
Site web de la fédération des CECOS.....	93
Liens utiles – Sites web	93
Formation Procréation et cancer	96
Bibliographie	97

Introduction

Le nombre de cas de cancers diagnostiqués a augmenté en France entre 1980 et 2005 (170 000 vs 320 000 cas estimés) (1,2). Selon les données mises à jour en novembre 2011, environ 365 500 nouveaux cas annuels de cancer (207 000 hommes et 158 500 femmes) sont déclarés en France. Cette évolution est constatée à la fois chez l'adulte et chez l'enfant (3). Ainsi, en 2005, 5 831 nouveaux cas annuels sont diagnostiqués chez l'homme âgé de moins de 40 ans, 4 661 chez la femme de moins de 35 ans et 1 972 cas chez les adolescents et les jeunes adultes entre 15 et 24 ans. Chez l'enfant, le cancer est considéré comme une affection rare représentant moins de 1 % de l'ensemble des cancers, avec en France, environ 1 700 nouveaux cas entre 0 et 14 ans au cours de la période 2004-2008 (4,5). Actuellement, un enfant sur 500 est atteint d'un cancer avant sa seizième année.

Le traitement du cancer s'est considérablement amélioré durant les dernières décennies. Lorsqu'il s'agit d'enfants, plus de 75 % d'entre eux guérissent. Chez les enfants de moins de 15 ans, la survie globale au cours de la période 2000-2007 est estimée à 82 % à 5 ans tous types de cancers confondus. On estime que 1/1 000 jeunes adultes âgés de 20 à 30 ans a survécu à un cancer de l'enfance et doit faire face aux complications induites par les traitements (6,7).

Les conséquences des traitements, associant diversement chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, altèrent la qualité de vie après le cancer et notamment la fonction de reproduction. La possibilité de mener à bien un projet parental à l'âge adulte est un élément essentiel de cette qualité de vie après la guérison. Préserver la fertilité devient donc une vraie préoccupation des patients, de leurs familles et des équipes médicales.

Depuis plus de trente ans, grâce aux liens mis en place entre les CECOS et les spécialistes du cancer, la conservation des spermatozoïdes a permis de préserver la fertilité de nombreux hommes. Chez la femme, les premières conservations de tissu ovarien ont été faites en France en 1995.

La loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique est venue renforcer une pratique existante en prévoyant que toute personne exposée à une prise en charge médicale qui risque d'altérer sa fonction de reproduction peut bénéficier d'une préservation des gamètes et des tissus germinaux. Cette activité de préservation de la fertilité définie par la loi est placée dans le cadre général des activités d'assistance médicale à la procréation (AMP). Elle est à ce titre soumise à autorisation spécifique des établissements qui la mettent en œuvre, ainsi qu'à une évaluation annuelle. L'information du patient sur les possibilités de préserver la fertilité est une obligation pour le médecin.

La Ligue nationale contre le cancer a joué un rôle pionnier dans l'émergence de la prise en charge de la problématique de préservation de la fertilité. En effet, elle soutient depuis le milieu des années 2000, un appel d'offre spécifiquement destiné aux « Adolescents et Cancer » dans lequel le quart des projets soutenus jusqu'à présent a porté sur la préservation de la fertilité.

Ces travaux ont permis de sensibiliser les pouvoirs publics à l'importance de l'accès à la préservation de la fertilité.

Pour améliorer cet accès, le Plan cancer 2009-2013 prévoit « de reconnaître, en lien avec l'Agence de la biomédecine, des plateformes régionales de cryobiologie (gamètes, embryons et tissus germinaux), associées aux centres d'études et de conservation du sperme (CECOS), pour améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer ».

Le Plan cancer 2009-2013 prévoit également « d'améliorer la prise en charge des enfants atteints de cancer et de lancer un programme d'actions spécifiques vis-à-vis des adolescents atteints de cancer » et plus précisément de « mettre en place sous forme d'expérimentations, des consultations pluridisciplinaires pour la prise en charge et la prévention des séquelles et complications à long terme chez les enfants et adolescents parvenus à l'âge adulte ».

Les deux mesures du Plan cancer citées ci-dessus figurent dans les annexes de ce rapport.

Dans le cadre du dispositif d'autorisation de l'activité cancer, la mise en place d'une stratégie de préservation de la fertilité est un des critères d'agrément qui s'imposent aux établissements assurant la prise en charge des enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Si le risque d'altération de la fertilité est assez bien pris en compte chez les hommes atteints d'un cancer, notamment lorsque la prise en charge oncologique se fait dans une structure en relation avec un établissement spécifiquement autorisé pour la conservation des gamètes et tissus germinaux, il n'en est pas de même pour la femme, l'enfant et l'adolescent, fille ou garçon, et dans toutes les régions de France. Il existe en effet des disparités importantes de prise en charge, selon les équipes médicales et leur niveau d'information et/ou de formation, voire l'adhésion de ces équipes aux procédures existantes plus particulièrement en ce qui concerne la conservation des tissus germinaux (8).

Sollicités par les professionnels de la reproduction et les patients, l'Agence de la biomédecine et l'Institut national du cancer ont réalisé un état des lieux. Répondant à plusieurs objectifs, ce travail veut faire le point sur les connaissances actuelles sur la toxicité des traitements, sur les stratégies possibles de préservation de la fertilité et améliorer la qualité de l'offre de façon homogène sur tout le territoire. Il ne traite que de façon succincte l'état des connaissances concernant les techniques de restauration de la fertilité, leurs chances de succès ainsi que les risques obstétricaux.

Ce document concerne l'état des connaissances sur le retentissement des traitements des cancers sur la fonction de reproduction ; il faut toutefois noter que certains traitements prescrits pour des pathologies en dehors du champ du cancer peuvent comporter la même toxicité ; dans ces situations particulières, les conduites de préservation de la fertilité sont tout aussi essentielles à mener.

Méthodologie

- ▶ Inscription dans un programme d'actions communes de l'Agence de la biomédecine et de l'Institut national du cancer de la réalisation d'un travail sur la préservation de la fertilité et cancer.
- ▶ Constitution d'un groupe de travail avec sollicitation des sociétés savantes et d'associations de patients.
- ▶ Désignation des participants en vue d'assurer la représentation des différentes spécialités de la prise en charge thérapeutique du cancer (enfants et adultes) et de la médecine et biologie de la reproduction.
- ▶ Collecte et analyse des déclarations d'intérêts.
- ▶ Orientation du travail vers un état des lieux, et non pas des recommandations, s'appuyant sur l'analyse de la bibliographie (recherche par mots-clés de l'Agence de la biomédecine) et l'expertise des membres du groupe.

I. Toxicité des traitements sur la fonction de reproduction

I.1. Généralités

I.1.1. Difficultés à dresser un état des lieux précis

La toxicité des traitements du cancer sur le fonctionnement de la gonade est clairement identifiée *a posteriori* devant l'altération complète de la gamétogenèse constatée après traitement, avec absence totale de cellules germinales à l'histologie de la gonade. Les conséquences des traitements apparaissent moins évidentes lorsque le fonctionnement de la gonade n'est pas totalement supprimé, notamment lorsqu'une persistance ou une reprise de la gamétogenèse est constatée, même partielle, et/ou lorsque s'y associent d'autres atteintes sur l'appareil reproducteur et la fonction reproductrice ainsi qu'une altération de la qualité intrinsèque du gamète pouvant entraîner un risque mutagène et tératogène pour le produit de conception.

L'expérimentation animale apporte de nombreux renseignements sur les effets des traitements sur la gamétogenèse, la maturation des gamètes, le développement embryonnaire et le produit de conception avec un éventuel effet transgénérationnel. Cependant, l'extrapolation des résultats à l'homme comporte de nombreuses limites et les données disponibles dans l'espèce humaine sont pauvres et hétérogènes. Dans ce contexte, les études de suivi doivent être encouragées, ce d'autant plus que l'évolution des traitements du cancer est rapide.

Faire un état des lieux objectif et complet de la toxicité des traitements du cancer se heurte à de vraies difficultés liées notamment à :

- ▶ l'évolution très rapide des protocoles thérapeutiques et donc l'insuffisance de recul pour évaluer les conséquences sur la fertilité ;
- ▶ la multiplicité des molécules, des posologies, des associations et des modes d'utilisation ;
- ▶ l'influence du contexte personnel, avec notamment le sexe et l'âge au moment du diagnostic (adulte en âge de procréer, enfant, adolescent) ;
- ▶ la pathologie, pouvant intervenir sur la fertilité en raison de sa localisation ou de l'altération de l'état général induite par la maladie (stress, hyperthermie par exemple), et ce avant tout traitement ;
- ▶ la susceptibilité individuelle dans laquelle peuvent entrer des caractéristiques physiologiques et génétiques de la personne, notamment en ce qui concerne la dynamique de l'atteinte et de la récupération ;
- ▶ la difficulté de définir précisément et de manière exhaustive les atteintes de la fonction de reproduction, qui se manifestent parfois de façon très différée, au moment de la puberté ou plus tard par une avance de l'âge à la ménopause, des séquelles au niveau des organes génitaux internes ou encore par une atteinte de l'intégrité de l'ADN au niveau des gamètes ;
- ▶ l'absence de suivi organisé de la gamétogenèse et de la fonction de reproduction dans les suites du traitement ;

- ▶ la confusion généralement faite entre persistance d'une fonction endocrine normale et persistance d'une fertilité normale ; la persistance d'une fonction endocrine ne préjugant en rien du maintien d'une fonction reproductrice.

I.1.2. Effets toxiques sur les cellules gonadiques

Les mécanismes d'altération de la fonction de la reproduction sont multiples. Toutes les structures anatomiques peuvent être altérées par les traitements. Le retentissement fonctionnel doit également être pris en compte. Cependant, les principaux effets observés portent sur la gamétogenèse :

- ▶ les conséquences des traitements sur la gamétogenèse peuvent être définitives ou transitoires avec des conditions de récupération diverses. Par exemple chez l'homme, la régression de l'oligozoospermie observée après un traitement par chimiothérapie peut intervenir plusieurs années après l'arrêt du traitement. Chez la femme, les conséquences peuvent se manifester à distance avec l'apparition d'une insuffisance ovarienne prématurée, bien avant l'âge habituel de la ménopause, parfois masquée par la persistance de cycles menstruels réguliers ;
- ▶ les différents traitements du cancer sont pour la plupart d'entre eux potentiellement toxiques sur la fonction de reproduction, qu'il s'agisse de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de la chirurgie en particulier de l'appareil reproducteur. La sévérité des lésions dépend des associations des différents traitements entre eux ;
- ▶ les effets toxiques s'exercent de façon variable sur les différents types cellulaires présents dans les gonades qui n'ont pas tous la même sensibilité ; par exemple, les effets sont dissociés entre les cellules de Leydig, qui assurent la fonction endocrine du testicule et les cellules germinales (fonction exocrine). De façon générale, les cellules germinales sont extrêmement sensibles, et on peut observer une altération de leur maturation ou une déplétion voire une disparition de ces cellules qui peut être définitive si le stock de cellules souches est atteint ;
- ▶ dans l'emploi des chimiothérapies, l'effet dose, l'effet produit et les susceptibilités individuelles ont une influence marquée. Classiquement, ce sont les agents alkylants qui, interagissant avec l'ADN cellulaire, sont connus pour être les plus agressifs sur le tissu gonadique, mais il est difficile d'en connaître les seuils dans la mesure où ils sont souvent associés à d'autres produits dans des protocoles en perpétuelle évolution. Certains auteurs ont cependant classé les traitements en fonction de leur gonadotoxicité et réalisé des synthèses sur les effets en rapport avec la dose administrée.

I.1.3. Autres effets toxiques

D'autres effets toxiques ou traumatiques peuvent être notés :

- ▶ des anomalies de la puberté, des troubles hormonaux ;
- ▶ un défaut de la qualité intrinsèque des gamètes pouvant avoir comme conséquence une altération de la fécondation, du développement embryonnaire ou de la qualité du produit de la conception comme cela a été mis en évidence dans les expérimentations animales ;
- ▶ un trouble de l'implantation (utérus radique...)

- ▶ des fausses couches spontanées, des anomalies fœtales... ;
- ▶ des séquelles chirurgicales (troubles de l'éjaculation par exemple).

La prise en compte de tous ces éléments conduit aux constats suivants :

- ▶ recenser les stratégies thérapeutiques dans une liste exhaustive, évaluer leurs conséquences délétères sur la fertilité, sont des missions inopérantes, voire impossibles, puisque les informations les plus solides sont disponibles le plus souvent *a posteriori*, en décalage avec la situation d'emploi de ces traitements ;
- ▶ considérer que les traitements du cancer sont potentiellement toxiques mais à des degrés divers, imparfaitement connus, permet d'engager les personnes vers des démarches de préservation de la fertilité, dans la mesure où un rapport bénéfice-risque positif est établi et après information honnête sur les inconnues persistantes ;
- ▶ organiser le suivi des patients à long terme, incluant le recueil de données sur des **paramètres objectifs** de la fonction de reproduction et sur la fertilité, est essentiel ;
- ▶ faire figurer l'évaluation de la fertilité et le suivi de cette fertilité dans les essais cliniques associés aux développements de nouvelles stratégies thérapeutiques est indispensable, notamment au regard de l'obligation d'information des personnes exposées.

Enfin, il faut garder à l'esprit que les conséquences potentielles de ces traitements relèvent de la culture médicale de fond. Une synthèse des connaissances trouve ici toute sa légitimité.

I.2. Impact de la radiothérapie, de l'iodothérapie et de la curiethérapie

I.2.1. Généralités

La radiothérapie est utilisée dans de nombreuses tumeurs de l'enfant (hémopathies, lymphomes, néphroblastomes, neuroblastomes, médulloblastomes, épendymomes, sarcome d'Ewing, tumeurs des parties molles). Chez l'adulte, la radiothérapie tient une place particulière dans les tumeurs gynécologiques.

Les effets dépendent du site d'irradiation, de la dose totale délivrée, de la dose par fraction et de l'âge au moment du traitement (9).

Même situé en dehors du champ d'irradiation, un organe sexuel peut recevoir une certaine dose par rayonnement diffusé. Cette dose décroît avec la distance, et est minimisée actuellement avec les nouveaux accélérateurs linéaires.

Des effets délétères sur la gamétogenèse ont été rapportés en cas de traitement par Iode 131 dans les pathologies thyroïdiennes (10). Ces effets sont en général transitoires pour les faibles doses et augmentent avec le cumul des doses. Au-delà d'une dose de 800 mCi, le risque d'infertilité permanente est de l'ordre de 60 % chez la femme et 90 % chez l'homme.

I.2.2. Sur l'appareil génital masculin

L'irradiation pelvienne ou testiculaire peut entraîner des effets toxiques directs sur le testicule qui est globalement extrêmement sensible. Différents stades d'atteinte peuvent être constatés, depuis la disparition complète et définitive de spermatozoïdes dans le sperme à la simple oligospermie, ceci étant en relation avec une disparition plus ou moins complète des cellules germinales souches. La période prépubertaire est particulièrement vulnérable du fait d'une plus grande sensibilité du tissu testiculaire.

Des différences de sensibilité cellulaire sont observées au niveau du testicule. Les cellules germinales à l'origine des gamètes sont très sensibles ; l'azoospermie va survenir d'autant plus rapidement et l'éventuelle récupération plus tardivement que la dose sera élevée et fractionnée. Des altérations de l'épithélium germinale sont observées dès 0,15 Gy délivrés, l'oligospermie transitoire s'observant entre 3 et 12 Gy et devenant définitive (azoospermie) au-delà. La fonction endocrine testiculaire est altérée au-delà de 20 Gy chez l'enfant irradié en période prépubère, avec retentissement endocrinien (11).

À l'inverse, les cellules de Leydig sont plus radiorésistantes ; une dose de plus de 20 Gy est nécessaire pour observer des lésions permanentes des cellules de Leydig (12,13). Ainsi, la fonction hormonale du testicule peut être maintenue malgré une atteinte sévère de la spermatogenèse et permettre, par exemple, un développement pubertaire normal ou une imprégnation androgénique normale.

L'atteinte des cellules de Sertoli est probable mais son évaluation est difficile. L'atteinte de ces cellules peut contribuer à aggraver le dysfonctionnement de l'épithélium séminifère, comme cela a

pu être observé dans certaines pathologies d'infertilité masculine en dehors de toute exposition à un traitement gonadotoxique.

La radiothérapie, notamment l'irradiation corporelle totale, est souvent associée à des protocoles de chimiothérapie lourde. Les effets de l'un ou l'autre des traitements sont donc difficiles à évaluer et le seuil d'irradiation (doses, débit, fractionnement...) à partir duquel une azoospermie s'installe définitivement n'est pas défini. Classiquement dans ce contexte, l'atteinte sévère et prolongée de la spermatogenèse semble la règle, certains patients pouvant toutefois retrouver à distance une spermatogenèse réduite.

L'irradiation pelvienne peut également être à l'origine de séquelles fibreuses au niveau des organes génitaux internes avec en particulier atrophie glandulaire, réduction des sécrétions et risques d'éjaculation rétrograde ou d'anéjaculation voire de dysfonction érectile.

I.2.3. Sur l'appareil de reproduction féminin

I.2.3.a. Ovaire

L'irradiation ovarienne entraîne une déplétion du stock de follicules primordiaux contenant les ovocytes, générant une insuffisance ovarienne prématurée et donc une réduction de la « fenêtre » de fertilité. La gravité des lésions dépend de la dose, du schéma de fractionnement et de l'âge au moment de l'irradiation. La radiothérapie abdominopelvienne et l'irradiation corporelle totale exposent également les ovaires à ces effets toxiques.

Tous les stades d'atteinte ovarienne peuvent être observés, jusqu'à la perte totale et aiguë de la fonction ovarienne par destruction massive des follicules primordiaux contenant les ovocytes, ayant pour conséquence la survenue prématurée d'une insuffisance ovarienne définitive (14,15).

La gravité de la déplétion ovocytaire est proportionnelle à la réserve d'ovocytes préexistante au traitement. Ainsi, l'atteinte est d'autant plus sévère que l'âge est plus élevé au moment du traitement. Pour une même dose d'irradiation, plus la patiente sera jeune au moment du traitement et plus le risque de développer une insuffisance ovarienne prématurée est faible. Le risque global d'insuffisance ovarienne prématurée est de l'ordre de 8 % si la radiothérapie a été faite avant 18 ans (vs 0,8 % dans la population non traitée).

Au niveau des doses, Wallace a estimé que la dose nécessaire pour détruire 50 % des ovocytes existants est inférieure à 2 Gy (16). Son modèle permettrait de prédire l'âge de l'insuffisance ovarienne en fonction de la dose et de l'âge au moment de l'irradiation (17). La dose stérilisante est la dose à laquelle un dysfonctionnement ovarien prématuré s'installe chez 97,5% des patientes ; cette dose est évaluée à 20,3 Gy à la naissance, 18,4 Gy à 10 ans, 16, 5 à 20 ans et 14,3 Gy à 30 ans.

Par ailleurs, pour Sudour, une dose ovarienne inférieure à 4 Gy, chez l'enfant, permettrait de garantir un développement pubertaire et le maintien d'une certaine fertilité (18).

Le risque relatif d'infertilité est donc corrélé à la dose délivrée sur l'ovaire (RR 2,6 pour 10 Gy vs 1,6 pour 5 Gy). Une dose de plus de 20 Gy délivrée directement au niveau des ovaires entraîne un déficit de la fonction ovarienne dans 70 % des cas.

L'irradiation corporelle totale à doses myéloablatives (5 à 8 Gy corps entier) entraîne une insuffisance ovarienne dans la quasi-totalité des cas.

I.2.3.b. Utérus

L'irradiation pelvienne peut entraîner des lésions utérines notamment à type de fibrose lorsque les doses délivrées atteignent 20 Gy. Les lésions observées touchent le volume de l'utérus, l'endomètre et le myomètre, ainsi que la vascularisation ; les différentes altérations utérines vont limiter les possibilités de développement de l'utérus pendant la grossesse et favoriser les fausses-couches, les retards de croissance intra-utérins ou les accouchements prématurés (19).

Contrairement à l'effet toxique constaté sur la gamétogenèse, les lésions utérines sont d'autant plus importantes que la patiente est jeune au moment de l'irradiation.

Les lésions sont jugées irréversibles, ne répondant pas aux éventuels traitements hormonaux même à fortes doses (20). Cependant, pour Letur-Kornish *et al*, les thérapeutiques utilisant la voie antioxydante pourraient améliorer les conditions locales tissulaires (21).

I.2.3.c. Autres cibles

Au niveau vulvovaginal, des synéchies, des télangiectasies, une fibrose périurétrale et des vaginites peuvent être observées, principalement après curiethérapie, avec risque de rigidité des parois, voire de fistule vésicovaginale ou vaginorectale.

Après irradiation crânienne ou crâniospinale, une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire est possible lorsque la dose délivrée dépasse 30 Gy et un déficit gonadotrope peut s'installer, responsable d'une aménorrhée avec anovulation. Ces pathologies sont **accessibles** à un traitement hormonal.

I.2.3.d. Conséquences pour d'éventuelles grossesses

Après irradiation abdominopelvienne, le risque obstétrical est lié à l'atteinte directe de l'utérus, mais aussi à l'altération des conditions hormonodépendantes endométriales, myométriales et vasculaires, nécessaires au processus d'implantation, de développement placentaire et fœtal, et de l'accouchement.

Les grossesses, quand elles sont possibles, sont à risque, notamment pour des doses délivrées au-delà de 20 à 35 Gy ; fausses-couches, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale *in utero*, prématurité et petit poids de naissance, malpositions fœtales et placentations anormales, sont les principales anomalies rencontrées (22,23,24). En particulier, le risque relatif de donner naissance à un enfant de poids inférieur à 2 500 g est de 1,85 pour plus de 5 Gy délivrés sur l'utérus. Pour les obstétriciens, toute grossesse survenant chez une femme ayant subi une irradiation pour cancer doit être considérée comme « à risque » et bénéficier d'une prise en charge spécifique. L'existence de ces risques impose un suivi rapproché tout au long de la grossesse.

Enfin, le risque de rupture utérine en cours de travail peut constituer une indication de césarienne programmée avant tout travail.

I.3. Impact de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie

Compte tenu de la grande diversité des traitements antiméiotiques, de leur association presque systématique au sein des protocoles thérapeutiques, de l'évolution de ces protocoles dans le temps et de la susceptibilité individuelle de chaque patient, il n'est pas possible d'avoir une vision précise de l'effet de chaque antiméiotique sur la reproduction. Il faut se contenter de données le plus souvent globales tirées de l'expérience clinique. De cette expérience, quelques points de repère peuvent actuellement être dégagés.

I.3.1. Classe de molécules

Les effets observés sont fonction du type pharmacologique des molécules et des doses administrées. À ce jour, la classe des agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, procarbazine...) est celle dont l'effet gonadotoxique est le mieux documenté et *a priori* le plus prononcé. Certains protocoles incluant ce type de molécules ont d'ores et déjà été abandonnés en raison de leur toxicité sur la fertilité.

I.3.2. Chez l'enfant

Les chimiothérapies atteignent préférentiellement les cellules en division comme on en trouve au niveau des gonades, en particulier en période active de gamétogenèse (après la puberté). Il a longtemps été considéré que le testicule de l'enfant était peu sensible aux chimiothérapies. Cependant, cette notion est contredite par les travaux de Chemes sur l'activité cellulaire au sein du testicule prépubère (25) comme par le suivi d'enfants traités avant leur puberté (26,27).

Une altération de la fonction gonadique, complète ou partielle peut être notée avec tous les degrés possibles d'insuffisance gonadique à l'arrêt du traitement (28). La chimiothérapie n'interférerait pas avec la mise en place de la puberté (27,29).

I.3.3. Chez l'adulte

Chez la femme, les effets gonadotoxiques sont fortement dépendants de l'âge. Plus la patiente est âgée, plus la dose cumulée du médicament cytotoxique induisant une aménorrhée définitive diminue, et moins la récupération de la fonction gonadique est possible (30). Par exemple, il a été démontré que la dose moyenne cumulée de cyclophosphamide qui provoque une aménorrhée définitive est de 20 400 mg chez les femmes de 20 ans, 9 300 mg à 30 ans et 5 200 mg à 40 ans (31). Chez la jeune fille pubère ou l'adulte jeune, l'aménorrhée n'est pas rare pendant la chimiothérapie, mais une restauration des cycles à l'arrêt du traitement reste possible. Dans ces cas, l'apparition précoce d'une insuffisance ovarienne n'est pas exclue. En effet, on estime qu'à l'issue d'un traitement associant ou non de la radiothérapie, l'âge ovarien, évalué par la réserve ovarienne, subit un vieillissement d'une dizaine d'années par rapport à l'âge biologique des jeunes femmes traitées (32,33). La réapparition des règles après la fin de la chimiothérapie ne garantit donc pas un retour des fonctions de reproduction à un niveau identique à celui d'une population non traitée du même âge, et ces jeunes femmes sont encouragées à envisager une grossesse dans les délais les meilleurs après la fin de leur traitement. En revanche, le risque d'insuffisance ovarienne précoce est élevé chez les patientes de 35 ans et plus, qu'elles aient reçu un alkylant ou non (34).

Chez l'homme, cette relation entre les effets observés et l'âge au moment du traitement, n'est pas décrite.

I.3.4. Doses

L'impact des traitements sur la fertilité des patients dépend également de leur dose cumulée. En effet, surtout chez l'homme (enfants ou adultes) et peut-être de façon moins systématique chez la femme où le rôle de l'âge est prépondérant, les répercussions seront d'autant plus marquées et irréversibles que les doses cumulées de médicaments seront élevées, en particulier pour les thérapeutiques les plus agressives (alkylants) (35).

I.3.5. Délais

Qu'il s'agisse de l'homme ou de la femme, le délai d'apparition des anomalies de la fonction gonadique est variable au cours ou au décours de la chimiothérapie. De même, le retour à la normale peut se produire dans des délais très variables d'un individu à l'autre après la fin du traitement.

I.3.6. Atteintes histologiques

L'analyse histologique du tissu ovarien après chimiothérapie met en évidence des lésions touchant les cellules de la granulosa ainsi que des cellules germinales, allant de la simple diminution du nombre de follicules (primaires et antraux essentiellement) jusqu'à leur disparition totale et l'installation d'une fibrose, avec remaniement du stroma et des vaisseaux, identique à l'aspect histologique d'ovaires des femmes ménopausées (40,41). L'aspect histologique est similaire, qu'il s'agisse d'ovaires de patientes pubères ou prépubères (42,43).

Sur le tissu testiculaire prépubère ou pubère, les lésions concernent essentiellement la lignée germinale, et en particulier les spermatogonies, mais avec un retentissement possible sur les autres cellules de la lignée germinale issues de spermatogonies exposées ou directement exposées à l'agent cytotoxique. Les cellules de Sertoli ne se multiplient pas et les effets sur ces cellules sont difficilement évaluables. Les cellules de Leydig sont moins sensibles aux agents chimiothérapeutiques (44,45). Cependant, des données récentes montrent la prévalence élevée de l'hypogonadisme chez les hommes traités pour cancer (46).

Au total, il faut considérer que les chimiothérapies dans leur ensemble ont une action délétère sur l'appareil de reproduction masculin ou féminin, non limitée aux seuls agents alkylants. Ceci doit être pris en compte dans la mise en œuvre des traitements en optant pour des protocoles épargnant au mieux la fertilité future de ces malades tout en leur assurant une efficacité thérapeutique. Ces choix stratégiques permettent d'ores et déjà d'améliorer leur futur reproductif (48).

I.3.7. Traitement hormonal adjuvant

Globalement, chez la femme ayant été traitée pour un cancer, la grossesse n'entraîne pas de risque accru de rechute et ce, quel que soit le délai de survenue de cette grossesse (49, 50). Si un délai est souvent conseillé par les médecins, il est fonction du pronostic de la maladie elle-même et de la période à risque de rechute qu'elle engendre. Le problème se complique si un traitement antihormonal adjuvant est indiqué par la situation clinique, l'âge de la patiente et les caractéristiques de la tumeur. Dans le cancer du sein de la femme jeune, où 60 % des tumeurs sont

hormonodépendantes, le traitement antihormonal par tamoxifène, s'il est indiqué, doit théoriquement être prescrit pour une durée de 5 années. Il est recommandé de ne pas concevoir pendant cette période (51), ce qui pose parfois de douloureuses interrogations aux femmes d'âge limite. L'arrêt du traitement au bout de deux ans par exemple est un difficile compromis entre le risque accru de rechute lié à l'arrêt prématuré du traitement adjuvant et le risque d'hypofertilité lié à l'atteinte d'un âge limite.

I.4. Impact de la chirurgie

La chirurgie destinée à traiter les cancers peut également compromettre la fertilité lorsqu'elle touche les organes génitaux : orchidectomie, ovariectomie, même unilatérale ou partielle, hystérectomie, prostatectomie.

Les tumeurs ovariennes de l'enfant sont habituellement d'origine stromale ou germinale. Elles se comportent différemment des tumeurs de l'adulte. Des chirurgies conservatrices peuvent exceptionnellement être proposées.

L'acte chirurgical nécessaire pour traiter le cancer peut entraîner une lésion définitive du tractus génital. Chez la femme, c'est le cas de certaines interventions sur le col utérin (conisations ou amputations du col), de salpingectomies ou d'hystérectomies¹.

Chez l'homme, les curages ganglionnaires rétropéritonéaux ainsi que les actes chirurgicaux portant sur le col vésical, la vessie ou la prostate, voire le rectum, peuvent être à l'origine de troubles de l'éjaculation ou de l'érection.

I.5. Génotoxicité des traitements

I.5.1. Chez l'animal

Les radiations et les chimiothérapies peuvent entraîner des altérations de l'ADN interférant avec sa réplication et ses capacités de réparation. Des altérations de la chromatine et des anomalies chromosomiques présentes dans les cellules germinales peuvent en théorie affecter le produit de conception et la descendance.

1.5.1. a. Exposition à la chimiothérapie

Chez le rongeur mâle, les cellules germinales notamment méiotiques et postméiotiques sont particulièrement sensibles à l'induction de mutations avec de possibles conséquences sur l'implantation, le développement, y compris transgénérationnelles chez le rat exposé à des chimiothérapies. (52,53, 54).

D'autres travaux ont montré des cassures de l'ADN et une aneuploidie dans les spermatozoïdes et des spermatogonies qui, chez la souris exposée, sont retrouvées dans l'embryon (55, 56). Une atteinte de la qualité intrinsèque du spermatozoïde a pu être montrée notamment au niveau du profil

¹ Il faut noter qu'en France le législateur de 2011 a réaffirmé son opposition de principe à la gestation pour autrui, interdisant aux femmes ayant subi une hystérectomie de recourir à une mère porteuse, en France comme à l'étranger. En revanche, les recherches initiées sur la transplantation d'utérus chez l'animal et dans l'espèce humaine, à l'étranger comme en France, suscitent un grand espoir pour ces femmes.

d'expression génique et de la méthylation de l'ADN (57), et cela même si les valeurs du sperme sont revenues à la normale (58,59,60,61).

Un effet toxique de certaines drogues sur les spermatozoïdes durant le transit épидидymaire semble également retrouvé (62,63,64).

1.5.1. b. Exposition à l'irradiation

L'irradiation a des effets mutagènes sur les cellules germinales et peut induire des anomalies chromosomiques (65,66) ainsi que des instabilités génomiques et des altérations de l'ADN transmissibles à la descendance (67,68).

1.5.2. Dans l'espèce humaine

Plusieurs études ont analysé les effets des chimiothérapies ou des radiothérapies sur le génome du spermatozoïde humain en évaluant les taux d'aneuploïdie ou d'atteintes de l'ADN (dénaturation, fragmentation). Ces études sont réalisées avec des méthodologies hétérogènes et à des moments divers par rapport à la mise en route du traitement. Il semble cependant acquis que :

- ▶ le taux d'aneuploïdies peut être supérieur chez des patients atteints de maladies de Hodgkin ou de cancers du testicule en particulier, et ce, avant la mise en route du traitement, par rapport à des témoins non malades (69, 70,71,72,73) bien que ce fait ne soit pas constaté dans d'autres études (74,75) ;
- ▶ le nombre d'aneuploïdies augmente significativement dans les spermatozoïdes pendant le traitement (chimiothérapie et/ou radiothérapie), multipliant par un facteur 4 à 7 les anomalies de nombre de chromosomes (71,76) ;
- ▶ après la fin du traitement, les anomalies de nombre de chromosomes et de l'intégrité de l'ADN dans les spermatozoïdes reviennent aux valeurs antérieures dans un délai variable selon les études, d'environ 1 an en moyenne (71,73,76,77,78,79,80,81), parfois plus (82,83).

Au vu de ces résultats, il est difficile de définir précisément la période sans risque pour concevoir.

Il est très fortement déconseillé d'effectuer une autoconservation de sperme alors que le traitement a déjà débuté (84).

Pour certains, une période de six mois après la fin de la chimiothérapie constitue le délai minimum pendant lequel il faut s'abstenir de mettre en route une grossesse avec les spermatozoïdes éjaculés (84) mais pour d'autres, une période de contraception de couple de 1 à 2 ans est recommandée (70, 71). Il semble logique de proposer une contraception tenant compte du traitement administré.

D'une manière générale, les enfants ou les jeunes adultes des deux sexes, traités pour cancer et dont la fertilité n'est pas altérée, ont une descendance, à distance des traitements, tout à fait comparable à celle de témoins non traités, en termes de malformations congénitales, de maladies génétiques ou de cancers (en dehors des cancers familiaux) (22,85,86,87). À l'exception d'une légère divergence en particulier sur les malformations congénitales dans la descendance d'hommes traités, ces risques ne sont, dans l'ensemble, pas sensiblement différents de ceux de la population générale, et ce sur des effectifs conséquents (88,89). Cependant, Meistrich souligne que ces études ne sont pas assez puissantes pour détecter des risques relatifs inférieurs à 3 – 5. Des recherches supplémentaires sont

nécessaires pour confirmer et comprendre les différences observées entre l'animal et l'espèce humaine ("fundamental mystery") (90).

I.6. Autres conséquences

Le retentissement des traitements sur la sexualité, l'image de soi et le désir d'enfants sont souvent mésestimés par les équipes soignantes.

Selon l'étude de Mancini (8), 61 % des femmes et 72 % des hommes se plaignent d'une sexualité perturbée après la fin des traitements.

Les facteurs de risque sont multiples : déficits hormonaux iatrogènes, troubles érectiles et éjaculatoires, dyspareunie chez la femme, troubles du désir, atteinte de l'image corporelle et parfois syndrome dépressif en relation directe avec l'annonce du cancer et de son pronostic.

Des troubles de l'éjaculation peuvent survenir à la suite d'une intervention sur la prostate, le col de la vessie, après certains curages ganglionnaires ou interventions rétropéritonéales, qui peuvent perturber l'arc réflexe de l'éjaculation.

Dans l'enquête confiée à la DREES dans le cadre du Plan cancer fin 2004 (91), les répercussions psychosociales de la maladie cancéreuse ont été étudiées sur 4 270 personnes adultes deux ans après le diagnostic. Ainsi, deux personnes sur trois déclarent que la maladie a eu des conséquences négatives sur leur vie sexuelle.

Le désir d'enfant serait affecté par l'antécédent de pathologie maligne. Reinmuth *et al* évaluent ce désir d'enfant à 77 % des patients *versus* 90 % dans la population générale du même âge (92). Les causes évoquées sont l'antériorité de la maladie, la peur du développement de la même pathologie chez l'enfant, la crainte de la récurrence de la pathologie.

II. Préservation de la fertilité : stratégies actuelles

Dans l'évaluation de la balance bénéfico-risque des stratégies de prise en charge, l'équipe médicale pluridisciplinaire doit désormais intégrer les risques de toxicité sur la fonction de reproduction.

Avant toute exposition à la toxicité des traitements du cancer, la conservation des spermatozoïdes en vue de leur utilisation ultérieure, a été l'un des moyens développés dès les années 70 pour préserver la fertilité masculine. Depuis la fin des années 90, la conservation du tissu ovarien est proposée pour préserver la fertilité des jeunes patientes. Plus récemment, la conservation du tissu testiculaire chez le patient masculin et celle des ovocytes chez la jeune femme pubère se mettent en place.

Un cadre réglementaire en précise les règles de sécurité sanitaire et de consentement.

II.1. Conditions générales

II.1.1. Conditions liées à la sécurité sanitaire

Des tests de sécurité sanitaire, définis dans l'arrêté des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation (AMP), sont systématiquement effectués avant le recueil si des sérologies récentes (moins de 6 mois) ne sont pas disponibles. En situation d'urgence, tout est mis en œuvre pour connaître le statut sérologique sans retarder la préparation des gamètes ou tissus germinaux et leur congélation.

II.1.2. Consentement

Les modalités de l'information et du consentement doivent respecter les dispositions de la loi relative aux droits des malades et à la fin de vie ainsi que les règles fixées par l'arrêté relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP. L'information délivrée est adaptée à la capacité de compréhension du patient, tenant compte de son âge et de son degré de maturité afin qu'il puisse participer à la décision le concernant. Après information complète et compréhensible, le patient, ou le titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur ou le tuteur si la personne est placée sous tutelle, donne par écrit son consentement. Le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit être systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision (Art. L.1111-4 du CSP).

II.1.3. Conservation des gamètes ou des tissus germinaux

Au-delà de la première année de conservation, le centre de conservation s'assure chaque année de la volonté du patient de poursuivre ou non la conservation. Le patient (ses parents ou son représentant légal s'il est mineur) peut exprimer par écrit sa volonté de poursuivre ou non la conservation. L'équipe est à la disposition du patient en cas de difficultés particulières à se prononcer ; en cas d'arrêt exprimé de la conservation, il est souhaitable que le patient se déplace afin de valider son choix et recevoir des informations adaptées.

Des frais de conservation des spermatozoïdes sont prévus, inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale et pris en charge par l'Assurance maladie ; en revanche, à ce jour, la congélation et la conservation des ovocytes et des tissus germinaux ne sont pas inscrites à la nomenclature des actes de biologie médicale.

À tout moment, le patient peut demander à mettre fin à la conservation ; les produits conservés seront par conséquent détruits ou si le patient y consent, cédés à la recherche. En cas de décès, le centre met fin à cette conservation.

La durée de conservation n'est pas limitée dans le temps ; toutefois, selon la loi en vigueur, l'utilisation en AMP, des gamètes et tissus germinaux conservés est réservée à des couples en âge de procréer. Par conséquent, la conservation de gamètes ou de tissus germinaux ne doit pas être proposée à des patients qui ne sont plus considérés comme « en âge de procréer » afin de respecter la volonté du législateur. De même, au moment de consentir à la conservation, le patient doit être clairement informé de l'impossibilité de recourir à une AMP au-delà de l'âge normal de procréer.

II.2. Consultation préalable à la conservation des gamètes et tissus germinaux

Le patient est reçu en consultation par le praticien dans le centre de médecine et de biologie de la reproduction. Cette consultation a pour but de compléter l'information sur les conséquences connues des traitements du cancer sur la fonction de reproduction et la sexualité et d'envisager les finalités et les modalités de la préservation de la fertilité. D'autres questions comme celles de la contraception seront abordées.

Cette consultation est un temps essentiel de mise en confiance du patient qui deviendra ainsi acteur de la préservation de sa fertilité.

Elle revêt une forme particulière lorsque le patient est un adolescent, le succès du prélèvement de sperme dépendant de la qualité de cet échange. Si la présence des parents est nécessaire pour le patient mineur, en ce qui concerne l'adolescent, la consultation commune doit être suivie d'un entretien individuel avec le patient.

II.3. Conservation des spermatozoïdes et du tissu testiculaire

II.3.1. Conservation des spermatozoïdes

La conservation des spermatozoïdes est une méthode efficace de préservation de la fertilité masculine. Pratiquée sans délai par les laboratoires de biologie de la reproduction autorisés, elle n'entraîne aucun retard notable à l'initiation du traitement du cancer.

Les spécialistes de la reproduction recommandent très fortement d'effectuer le recueil du sperme ou le prélèvement de spermatozoïdes avant tout début de chimiothérapie ou de radiothérapie afin d'éviter de conserver des spermatozoïdes dont la qualité et l'intégrité de l'ADN seraient altérées.

II.3.1.a. Recueil des spermatozoïdes

Le recueil des spermatozoïdes par masturbation présente des difficultés inhérentes à l'âge et au contexte de la maladie cancéreuse. Selon une étude publiée en 2009 par Menon *et al*, le refus du patient ou l'impossibilité de recueil du sperme sont rencontrés dans 11,5 % des cas (93).

Lorsqu'un éjaculat est obtenu, les paramètres du sperme, le nombre, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes, peuvent être sévèrement diminués du fait de l'altération de l'état général ou de la fièvre. Une absence totale de spermatozoïdes est retrouvée dans 11 % des cas dans la série de Postovsky (94) et 2,6 % pour la série française (93).

D'autres difficultés indépendantes de la pathologie peuvent être liées à des anomalies du volume de l'éjaculat et/ou de la testostéronémie (94,95).

Il est recommandé de pouvoir réaliser plusieurs recueils de sperme pour constituer un stock suffisant si toutefois les délais de mise en œuvre du traitement le permettent.

Enfin, d'autres méthodes sont proposées en cas d'impossibilité, d'échec de recueil de sperme ou d'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Étant donné la fréquence des éjaculations rétrogrades chez les jeunes patients, la recherche de spermatozoïdes dans les urines peut être proposée. De plus, des techniques d'aide au recueil de sperme (notamment le vibromassage ou l'électrostimulation) peuvent également être mises en œuvre avec succès, comme chez les blessés médullaires, avec recours éventuel à une anesthésie générale.

Pour les plus jeunes patients pubères, la nécessité de se masturber peut générer un embarras réel qui doit être pris en compte lors de l'entretien. Comme le suggère l'étude de Bahadur notamment, la présence d'un des parents pour accompagner l'adolescent dans l'établissement biologique spécialisé le plus proche, est souvent l'occasion d'une gêne supplémentaire (95). Recevoir l'adolescent séparément lui permet d'exprimer librement ses craintes, notamment sur les questions sensibles que sont l'érection, l'éjaculation et la masturbation. Une étude sur les aspects psychologiques et la communication sur la conservation de sperme chez les adolescents pointe les difficultés réelles rencontrées par les adolescents (96).

Enfin, l'existence des barrages culturels et/ou religieux à l'utilisation de ces techniques de conservation doit être évoquée.

II.3.1.b. Prélèvement chirurgical des spermatozoïdes

Dans certaines situations d'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat ou en cas de nécrospERMIE totale, un prélèvement chirurgical de tissu testiculaire peut être envisagé, même de façon urgente.

L'idéal est de pouvoir réaliser un contrôle de la qualité des échantillons prélevés par un biologiste au bloc opératoire afin d'adapter le geste chirurgical et d'avoir un circuit sécurisé pour le transfert des échantillons vers le centre de conservation des spermatozoïdes.

La prise en compte du risque chirurgical est à mettre en regard des bénéfices attendus de ce prélèvement (évaluation bénéfice/risque).

II.3.1.c. Congélation des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes recueillis, qu'ils soient éjaculés ou prélevés chirurgicalement au niveau du testicule, sont congelés en vue d'une utilisation ultérieure en AMP. Les avancées techniques de l'AMP, avec la maîtrise de l'ICSI (injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire) notamment, permettent d'envisager la congélation spermatique dans des situations critiques où les paramètres spermatiques sont extrêmement faibles. Les spermatozoïdes peuvent en outre être

conservés pendant de longues années sans perdre leur pouvoir fécondant. Cependant, il faut aussi envisager que la conservation de spermatozoïdes ne puisse permettre une préservation efficace par défaut de vitalité des spermatozoïdes par exemple (nécrospERMIE totale) et dans ce contexte, le prélèvement chirurgical peut être discuté.

D'abord conditionnés dans un milieu cryoprotecteur, en paillettes portant un code identifiant, les spermatozoïdes sont ensuite plongés dans l'azote liquide.

Un compte rendu de cette congélation est adressé au patient, à son médecin traitant et à l'équipe médicale qui prend en charge le cancer. Il figure au dossier médical du patient comme tout document relatif à sa santé.

II.3.1.d. Utilisation ultérieure

Le choix de la technique d'AMP, insémination ou fécondation *in vitro*, est fonction du nombre de paillettes disponibles, de l'origine des spermatozoïdes et du nombre de spermatozoïdes mobiles après décongélation. Une étude démontre que les oncologues ne connaissent pas toujours de façon précise les avancées récentes en AMP et les chances de succès offertes grâce à la congélation spermatique (97).

En l'état actuel de la législation, seul l'homme dont les spermatozoïdes sont conservés peut demander à ce que ses spermatozoïdes soient décongelés en vue d'une utilisation en AMP au sein de son couple. Sa présence est nécessaire lors du retrait des paillettes.

Le déplacement des paillettes hors de nos frontières, à la demande de l'établissement qui les conserve et de l'homme concerné doit être autorisé par l'Agence de la biomédecine, dans le respect de la réglementation en vigueur en France.

II.3.2. Prélèvement et conservation de tissu testiculaire

Chez le garçon prépubère, le recueil de spermatozoïdes est impossible. Il est donc proposé de prélever du tissu testiculaire au cours d'une intervention chirurgicale spécifique ou associée à un geste chirurgical, comme la résection d'une masse tumorale ou la mise en place d'un cathéter central. La prise en compte du risque chirurgical est à mettre en regard des bénéfices attendus de ce prélèvement (évaluation bénéfice/risque).

La congélation de tissu testiculaire ou de spermatozoïdes testiculaires peut être envisagée chez l'adolescent pubère ou le jeune adulte en cas d'impossibilité de recueil de sperme. La congélation du tissu testiculaire peut également être envisagée chez un enfant ayant eu un premier traitement dont la toxicité n'est pas majeure, avant une intensification thérapeutique.

En pratique, les fragments de tissu testiculaire prélevés sont placés dans des cryotubes en présence d'un cryoprotecteur, puis progressivement refroidis dans un appareil permettant une descente programmée de la température. Ils sont finalement plongés dans l'azote liquide pour leur conservation.

Un examen histologique est réalisé sur un échantillon avant et après décongélation, pour évaluer l'impact de la congélation sur la qualité du tissu, mais aussi pour réaliser une quantification de spermatogonies souches qui constituera un paramètre indispensable dans le futur pour définir les

modalités d'utilisation. De plus, une analyse anatomopathologique va rechercher la présence de cellules tumorales.

Le patient doit être informé de la possibilité d'analyses complémentaires réalisées sur un échantillon de tissu testiculaire, en fonction de l'évolution des connaissances, en vue de réduire les risques de réintroduction de la maladie si une transplantation de cellules germinales ou une greffe tissulaire est envisagée.

La conservation du tissu testiculaire prépubère implique, pour son utilisation ultérieure, de développer de nouvelles techniques de maturation *in vitro* des cellules germinales ou du tissu testiculaire, de transplantation des cellules germinales ou de greffe tissulaire.

Il existe dans certaines pathologies un risque théorique de présence de cellules malignes au sein du tissu prélevé et conservé.

La maturation *in vitro* présenterait l'avantage d'écarter tout risque de réintroduction de cellules malignes et les spermatozoïdes obtenus seraient théoriquement utilisables en ICSI, mais l'innocuité reste à démontrer.

La transplantation des cellules germinales dans le *rete testis* permettrait peut-être de recoloniser les tubes séminifères comme cela a été réalisé chez l'animal.

Enfin, la greffe de tissu testiculaire au niveau du site de prélèvement (greffe orthotopique), ou en dehors du site de prélèvement (greffe hétérotopique) permettrait en théorie de restituer une double fonction endocrine et exocrine au testicule.

Aucune de ces techniques de restauration de la fertilité n'est actuellement disponible dans l'espèce humaine. Le prélèvement et la conservation du tissu testiculaire chez le garçon prépubère sont autorisés en France, mais afin d'en évaluer au mieux les indications et les modalités, ils peuvent être proposés dans le cadre d'un protocole de recherche.

II.4. Conservation des ovocytes et des tissus ovariens

II.4.1. Conservation des ovocytes

Chez les patientes pubères, la conservation d'ovocytes est une des options de préservation de la fertilité.

II.4.1. a. Conservation d'ovocytes matures

Pour obtenir un nombre suffisant d'ovocytes matures en vue de les conserver, une stimulation ovarienne préalable est nécessaire.

Variant de 2 à 6 semaines, elle est souvent incompatible avec l'urgence à démarrer un traitement.

La stimulation hormonale ovarienne peut être contre-indiquée dans certains cas de cancers hormonodépendants du fait de l'hyperestrogénie occasionnée et des risques de récurrence du cancer (48). Les tumeurs présentant des récepteurs aux estrogènes représentent 60 % des cancers du sein des femmes jeunes. Le risque est encore mal évalué et la démonstration rigoureuse selon laquelle l'exposition à une hyperestrogénie pendant deux semaines aurait un impact sur le pronostic du cancer reste à apporter (98). Afin de limiter l'exposition à des taux d'estrogènes élevés tout en

stimulant les ovaires par de la FSH, certains ont proposé l'administration concomitante du létrozole, inhibiteur de l'aromatase et/ou d'agonistes de la GnRH qui conduit à une stimulation de la croissance des follicules ovariens sans élévation des taux d'estrogènes dans le sang (99,100). L'efficacité de cette pratique doit être confirmée par des études complémentaires. Il faut noter que le létrozole n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication en Europe.

Par ailleurs, la réponse ovarienne à la stimulation peut être inadéquate, excessive ou plus souvent insuffisante, comparée aux réponses habituelles des femmes du même âge prises en charge en fécondation *in vitro* (101,102). La situation médicale de la patiente, le type de cancer et l'altération de l'état général peuvent impacter sur la capacité de réponse des ovaires à la stimulation hormonale. Ce défaut de réponse est particulièrement marqué chez les femmes âgées de 35 ans et plus, dont la réserve ovarienne peut être altérée. Se traduisant en pratique par un faible nombre d'ovocytes recueillis, les chances de succès avec l'utilisation de ces ovocytes en sont compromises. Cela risque de générer un stress supplémentaire assez malvenu dans ce contexte.

La conservation d'ovocytes matures après stimulation ovarienne peut constituer une option pour les femmes jeunes et célibataires lorsque le traitement du cancer prévoit un geste chirurgical premier et ménage une période disponible suffisante avant la mise en œuvre des traitements gonadotoxiques.

Différentes techniques de congélation ovocytaire sont disponibles. Depuis quelques années, les équipes s'intéressent à la vitrification des ovocytes, technique qui consiste à utiliser des fortes concentrations de cryoprotecteurs et une vitesse de descente en température très rapide. L'analyse de la littérature rapporte plusieurs centaines d'enfants nés après congélation et décongélation d'ovocytes matures et fécondation *in vitro*. Les résultats les plus récents sont particulièrement encourageants (103). La technique de vitrification se développe rapidement maintenant, en routine, dans de très nombreux pays.

Cette technique a toute sa place dans certaines indications. Il faut toutefois rappeler que les chances de succès diminuent avec l'âge de la patiente et le nombre d'ovocytes disponibles notamment après 35 ans.

II.4.1.b. Conservation d'ovocytes prélevés à l'état immature

Lorsque le traitement du cancer doit être mis en œuvre dans un délai très court, non compatible avec les délais de la stimulation ovarienne ou dans certains cas de cancer hormonodépendant, le prélèvement d'ovocytes immatures a été envisagé, imposant une étape de maturation ovocytaire *in vitro*.

La maturation *in vitro* des ovocytes issus de follicules primordiaux et primaires n'a pas encore été obtenue dans l'espèce humaine. En revanche, lorsque les ovocytes sont prélevés dans des follicules antraux pendant la phase lutéale ou au début de la phase folliculaire, leur maturation finale *in vitro* est possible en 24 à 48 heures. La congélation des ovocytes matures (ou des embryons obtenus après fécondation *in vitro* dans la situation où un conjoint est présent) est alors réalisable. Proposée par certains dans le contexte de la préservation de la fertilité féminine, cette stratégie permet d'éviter la stimulation ovarienne et offre la possibilité d'un prélèvement sans délai (104,105). L'efficacité de la maturation *in vitro* ne dépendrait pas de la phase du cycle où les ovocytes ont été prélevés. Grynberg

et al (106) recommande toutefois d'y associer le prélèvement et la conservation de tissu ovarien, en raison du faible nombre des ovocytes matures ainsi obtenus.

II.4.2. Tissu ovarien

Depuis 1996, plusieurs publications démontrent la faisabilité de la conservation du tissu ovarien humain.

II.4.2.a. Prélèvement et conservation de tissu ovarien

Convenant aux patientes pubères comme non pubères, la conservation de tissu ovarien est réalisable sans délai ; elle ne retarde pas la mise en route du traitement du cancer. Elle ne nécessite aucun traitement préalable et peut être faite à n'importe quel moment du cycle. Elle permet en outre de préserver un grand nombre de follicules.

La conservation de tissu ovarien représente actuellement la seule technique disponible chez les très jeunes patientes impubères.

Cependant, le prélèvement et la conservation de tissu ovarien comportent des contraintes et des risques particuliers.

Le prélèvement de tissu ovarien impose un geste chirurgical qui peut venir s'ajouter aux explorations et aux traitements déjà lourdement contraignants de la maladie. Le plus souvent effectué par coelioscopie, parfois lors d'une laparotomie déjà prévue pour le traitement du cancer, il nécessite une anesthésie générale.

La prise en compte du risque de stérilité induite par les traitements est à mettre en regard des bénéfices attendus de la conservation de tissus (évaluation bénéfice/risque). De fait, le prélèvement de tissu ovarien est proposé de façon privilégiée dans certaines pathologies justifiant une chimiothérapie avec agents alkylants à forte dose, une irradiation corporelle totale ou abdominale et/ou une ovariectomie uni ou bilatérale.

Le risque de conserver un tissu ovarien dans lequel des cellules malignes seraient présentes est mal évalué. De nombreux travaux rapportent un risque théorique dépendant du type et du stade de la maladie cancéreuse. Dans une étude japonaise portant sur 5 571 autopsies de femmes porteuses d'une maladie maligne et décédées avant 40 ans, 22 % présentaient des métastases ovariennes (107). Gagnon a également démontré que chez 46 % des femmes présentant des métastases ovariennes, les ovaires apparaissaient de volume et d'aspect normaux et le diamètre des métastases était inférieur à 1 mm (108). Certaines pathologies malignes agressives peuvent impliquer des métastases ovariennes parfois occultes telles que les lymphomes, les tumeurs de Wilms, les neuroblastomes, les carcinomes du col, les cancers du sein et de l'endomètre (109,110,111).

À ce jour, aucune publication ne rapporte de cas de récurrence du cancer à partir du greffon ovarien, mais le nombre réduit de cas ne permet pas de tirer un quelconque enseignement. Toutefois des travaux expérimentaux menés chez des rongeurs ont démontré qu'il était possible de transmettre un lymphome ou une leucémie à partir de fragments de tissu ovarien de petite taille, cryoconservés puis greffés (112).

Ces risques et contraintes doivent être discutés au sein de l'équipe pluridisciplinaire, évaluant la balance bénéfice-risque pour la patiente. Les risques doivent être expliqués à celle-ci et à sa famille.

En pratique, les fragments de cortex ovarien prélevés sont placés dans des cryotubes en présence d'un cryoprotecteur, puis sont progressivement refroidis dans un appareil permettant une descente programmée de la température ou plongés dans l'azote liquide s'il s'agit de vitrification. Les fragments ovariens sont conservés dans l'azote liquide.

Un examen histologique approfondi est réalisé sur plusieurs échantillons de tissu ovarien afin d'effectuer un comptage des follicules et d'apprécier la qualité du tissu prélevé. L'examen vise aussi à rechercher la présence de cellules cancéreuses ; différentes méthodes ont été proposées, mais aucune n'est formellement validée. Utilisant des marqueurs spécifiques de tumeurs mammaires, plusieurs auteurs n'ont pas pu retrouver de cellules cancéreuses dans les tissus ovariens de femmes atteintes de cancer du sein, y compris en cas d'atteinte ganglionnaire (113,114). En 2008, Meirou a étudié les fragments de tissu ovarien de 56 jeunes patientes atteintes de cancers hématologiques (lymphomes de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens et leucémies myéloïdes chroniques) et dont les explorations préalables n'avaient pas mis en évidence d'atteinte ovarienne macroscopique (115). L'examen histologique conventionnel et l'utilisation de marqueurs spécifiques n'ont pas révélé de cellules cancéreuses au sein du tissu examiné. En revanche, concernant une patiente atteinte de leucémie myéloïde chronique, une technique très sensible de RT-PCR est revenue positive faisant recuser l'autogreffe initialement programmée. D'autres auteurs se sont intéressés au sarcome d'Ewing connu pour induire des métastases fréquentes. Parmi huit patientes entre 13 et 20 ans atteintes de sarcome d'Ewing, la présence de cellules malignes dans les ovaires a été détectée chez l'une d'elles par étude moléculaire (116). Dolmans, dans une étude similaire, associant à la RT-PCR la greffe de fragments de tissus ovariens de patientes atteintes de leucémies myéloïdes chroniques chez la souris, confirme la présence de métastases ovariennes qui n'avaient pas été dépistées par l'histologie classique (117).

Un examen négatif sur plusieurs échantillons minimise certes le risque de conserver des fragments ovariens contenant des cellules tumorales, mais il ne peut apporter de garantie (118). Le développement de techniques plus sensibles de détection de cellules cancéreuses et adaptées à la pathologie cancéreuse serait nécessaire (119).

II.4.2.b. Utilisation ultérieure

La capacité à préserver le potentiel reproductif du tissu ovarien est démontrée par de nombreux travaux, chez l'animal et chez l'humain. En théorie, plusieurs solutions techniques sont envisageables : l'autogreffe de tissu ovarien et la croissance folliculaire *in vitro*. Ces deux techniques ne sont pas au même niveau de développement.

L'autogreffe consiste à replacer un ou plusieurs fragments ovariens en vue de rétablir une fonction ovarienne complète, avec sécrétion hormonale et ovulation. Réalisable d'ores et déjà, cette technique n'est pas encore validée dans ses modalités précises, notamment en ce qui concerne le lieu de l'autogreffe, hétérotopique en sous-cutané au niveau de l'avant-bras ou de la paroi abdominale, ou orthotopique au niveau du pelvis en intrapéritonéal, dans la fossette ovarienne ou sur le tissu ovarien restant.

Depuis la première greffe de tissu ovarien dans l'espèce humaine (120), plusieurs naissances ont été obtenues dans le monde (119,121,122,123,124), naturellement ou après stimulation hormonale, prélèvement des ovocytes sur le greffon et fécondation *in vitro* (125,126).

Malgré ces succès prometteurs, il faut noter que la restauration de la fonction ovarienne est obtenue avec des délais de l'ordre de 6 mois après la greffe (127,128).

La durée fonctionnelle des greffons est également variable, dans tous les cas publiés, de quelques mois à 2 années (111,129). Elle dépend de la situation clinique de la patiente (âge de la patiente et statut ovarien, chimiothérapie préalable) au moment de la conservation, de la procédure de greffe utilisée, du site de la greffe et de la qualité du greffon après décongélation. Il est possible d'obtenir une restauration hormonale, mais parfois celle-ci reste insuffisante ou transitoire et ne peut pas éviter totalement l'hormonothérapie de substitution bien dosée.

Enfin, lorsqu'une fécondation *in vitro* est programmée, la qualité des ovocytes prélevés sur le greffon et par conséquent la performance de la fécondation *in vitro* seraient moins favorables (130).

Le risque de réintroduire des cellules tumorales présentes dans le tissu ovarien lors de la greffe reste la préoccupation majeure. Selon Anderson, dans une étude portant sur 36 patientes atteintes d'une maladie maligne hématologique et rapportée en 2008, 11 patientes étaient décédées, 5 avaient eu une grossesse naturelle, mais en raison des risques de récurrence du cancer, aucune n'avait demandé la greffe du tissu conservé (131).

La maturation complète *in vitro* des follicules présents dans les fragments ovariens n'a pas encore été obtenue dans l'espèce humaine. La mise en œuvre de cette technique vise à obtenir des ovocytes matures aptes à être fécondés à partir des follicules présents dans le tissu ovarien. Elle présente l'avantage de ne pas risquer de réintroduire des cellules cancéreuses dans le corps de la patiente guérie.

II.5. Conservation d'embryons

La conservation d'embryons constitue aujourd'hui une technique validée et de pratique courante dans les laboratoires de fécondation *in vitro* au cours des fécondations *in vitro* pour les couples infertiles.

Pour les patientes atteintes de cancer et qui vivent en couple, il est possible de réaliser une fécondation *in vitro* en vue de concevoir et de congeler les embryons obtenus. La conservation d'embryons peut ainsi être envisagée comme une des méthodes de préservation de la fertilité. Dans ce contexte, une consultation avec le psychologue du centre paraît souhaitable pour apprécier la stabilité du couple.

Les contraintes liées à la nécessité de stimuler les ovaires préalablement à la FIV sont les mêmes que pour la congélation d'ovocytes matures. Le délai de mise en œuvre n'est pas toujours compatible avec la relative urgence à démarrer le traitement. Certains cancers comportent une contre-indication à l'hyperestrogénie.

Par ailleurs, les chances de grossesse après décongélation et transfert de ces embryons conservés dépendent de l'âge de la patiente au moment de la réalisation de la fécondation *in vitro*, du nombre et de la qualité des embryons après décongélation et des transferts qui seront réalisés.

Rappelons que la loi française prévoit les conditions d'accès au transfert ultérieur des embryons, ainsi que des règles strictes auxquelles sont soumis les établissements qui conservent ces embryons. Ainsi, il ne sera pas possible de procéder au transfert des embryons en cas de décès de l'un des conjoints ou pour des critères d'âge.

II.6. Autres techniques de préservation

II.6.1. Protection hormonale ou chimique

L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'administration d'œstrogènes ou d'agonistes de la GnRH permettrait en théorie de bloquer la gamétogenèse et ainsi de réduire la sensibilité des cellules germinales aux antimitotiques.

Si Blumemfeld (132) met en évidence en 1996 un effet protecteur avec une réduction de 61 % à 6 % du taux de patientes présentant une insuffisance ovarienne après chimiothérapie, les études publiées ensuite présentent des résultats contradictoires et ne permettent pas de conclure à une réelle efficacité de ces traitements (133,134,135,136). L'effet protecteur n'est pas à ce jour rigoureusement démontré dans l'espèce humaine et continue à être une source active de controverses. La nécessité de disposer d'une large étude randomisée est reconnue par tous les auteurs.

Il faut noter que de nombreux praticiens continuent à prescrire un traitement par agoniste, excluant de fait, le recours à une autre méthode validée de préservation de la fertilité.

L'administration de contraceptifs oraux ne supprime pas totalement la gamétogenèse et ne peut assurer une protection efficace (137).

La perte des ovocytes due à la chimiothérapie survient par apoptose. L'utilisation d'agents inhibiteurs de l'apoptose chez le murin ayant démontré un réel effet protecteur, cela suscite un nouvel espoir mais relève encore de l'expérimentation animale (138,139,140).

II.6.2. Transposition des ovaires

La transposition des ovaires hors du champ d'irradiation est le seul moyen efficace de protection contre les radiations, réduisant la dose irradiée reçue dans les ovaires (141). Elle est proposée avant radiothérapie pelvienne externe ou curiethérapie. Dans 88 % des cas, la transposition protège effectivement la fonction ovarienne ultérieure.

Elle ne peut s'envisager qu'en l'absence de risque carcinologique au niveau des ovaires transposés.

Elle est actuellement facilement réalisée par coelioscopie, après concertation entre le chirurgien et le radiothérapeute, afin de connaître le site de transposition adapté, le plus éloigné possible du site d'irradiation.

On peut associer au geste chirurgical visant à transposer les ovaires, un prélèvement de fragments ovariens pour conservation.

Repositionner les ovaires n'est pas toujours nécessaire à la restauration de la fertilité, des grossesses spontanées ayant été rapportées. Toutefois en cas d'infertilité secondaire, la position des ovaires

vient compliquer le recours à une fécondation *in vitro*, imposant une coelioscopie pour le prélèvement ovocytaire ou un repositionnement chirurgical préalable des ovaires.

Ce geste est vraisemblablement sous-employé comme le démontrent différentes publications, notamment dans les cancers du col qui constituent l'indication majeure de la transposition ovarienne avant irradiation (142).

Les nouvelles techniques de radiothérapie (RCMI ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, tomothérapie, etc.) semblent pouvoir apporter un bénéfice dans l'épargne ovarienne, mais nécessitent une évaluation plus poussée.

III. La situation en France

III.1. Des actions significatives

III.1.1. Conservation des spermatozoïdes

Les CECOS (centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains), maintenant intégrés dans les services de médecine et biologie de la reproduction, ont près de 40 ans d'expérience dans ce domaine. Ils associent une équipe pluridisciplinaire et une plateforme de cryobiologie et sont répartis sur le territoire national.

Selon la fédération des CECOS, le nombre d'hommes ayant pu bénéficier d'une conservation de spermatozoïdes a été multiplié par 4 entre 1990 et 2000 et notamment ces dernières années grâce aux moyens alloués par le Plan cancer aux établissements.

Les indications sont multiples, mais les plus fréquentes sont les cancers du testicule et la maladie de Hodgkin.

Les adolescents de moins de 18 ans représentent 10 % des conservations de spermatozoïdes, ce pourcentage variant de 1 à 29 % selon les régions. Cette disparité régionale dépend de l'évaluation nécessaire par les praticiens de la maturité psychologique et physiologique de l'adolescent ainsi que de la qualité de l'accueil qui lui est fait dans le centre.

Selon les données portant sur l'année 2010 colligées par l'Agence de la biomédecine, près de 4 500 nouvelles conservations ont été réalisées. Au total, au 31 décembre 2010, ce sont 40 000 patients qui disposent de paillettes de spermatozoïdes congelés. La réutilisation des spermatozoïdes conservés a permis la réalisation de 1 147 cycles d'AMP en 2010 et 219 enfants en sont nés. Ces données ne sont pas limitées au champ du cancer, mais concernent également les autres pathologies comme la drépanocytose ou des pathologies de fertilité (anomalies sévères du spermogramme isolées par exemple).

III.1.2. Conservation du tissu testiculaire

La conservation du tissu testiculaire est réservée à l'enfant et aux cas d'impossibilité de recueil de spermatozoïdes et avant la mise en place de traitements fortement gonadotoxiques.

Cela peut être également réalisé dans le cadre d'un protocole de recherche appelé Prosperma et coordonné par le Pr Nathalie Rives, qui vise à optimiser la stratégie et l'efficacité du prélèvement de tissu testiculaire chez l'enfant notamment avant une intensification thérapeutique.

III.1.3. Conservation de tissus ovariens

Débutés en 1995 en France dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale actuellement terminé, les conservations de tissus ovariens augmentent progressivement. Selon les professionnels de l'association GRECOT (Groupe de recherche et d'étude sur la cryoconservation de l'ovaire et du testicule), 23 centres pratiquent des conservations de fragments ovariens (cf. tableaux en annexe).

Au 31 décembre 2010 (Agence de la biomédecine, données 2010²), ce sont 1 296 filles, adolescentes ou jeunes femmes, exposées au risque de développer une infertilité suite à leur prise en charge médicale, qui disposent de tissus ovariens conservés.

En France, selon l'arrêté du 3 août 2010 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP, l'utilisation du tissu germinale conservé « n'est possible que dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale ». L'information doit porter sur le « caractère aléatoire d'une éventuelle utilisation ». Cette contrainte pourrait évoluer au vu des derniers succès publiés.

En France, deux naissances ont été obtenues en 2009 après autogreffe de tissus ovariens, fruits d'une collaboration étroite entre équipes médicales. Dans les deux cas, il ne s'agissait pas de pathologie cancéreuse. La première patiente, atteinte de drépanocytose et soumise à une chimiothérapie en vue de greffe de moelle, a vu réapparaître des cycles ovariens quelques mois après la greffe des fragments d'ovaire réalisée en 2008 ; une grossesse est survenue naturellement assez rapidement et a permis la naissance d'un enfant en juin 2009 (127). Il s'agit de la première naissance au monde après allogreffe de moelle osseuse pour une pathologie non néoplasique. La deuxième patiente, atteinte d'une vascularite sévère, a bénéficié en 2007 d'un prélèvement d'ovaire, avant une chimiothérapie à forte dose et prolongée. Bien que la fonction hormonale ait spontanément réapparu, c'est une FIV qui a permis l'obtention de la grossesse et la naissance d'un enfant bien portant (128).

Récemment, des médecins français ont réussi à induire une puberté chez une jeune fille par autogreffe de fragments de cortex ovarien (143). Cette patiente, atteinte de drépanocytose, avait subi à l'âge de 10 ans, un traitement myéloablatif en vue de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le traitement avait été précédé de la conservation de son tissu ovarien.

III.2. Une grande disparité de prise en charge

Actuellement, la prise en compte des risques d'infertilité auxquels sont exposés ces patients est insuffisante alors qu'elle devrait être systématique. La révélation de l'infertilité se fait encore trop souvent au moment où précisément ils souhaitent concevoir.

La mise en regard du nombre de nouveaux cas de cancers détectés ou du nombre de greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées chez les jeunes patients et du nombre de conservations effectivement réalisées la même année, viendrait confirmer que la plupart d'entre eux ne sont pas adressés aux professionnels en vue de préserver leur fertilité.

III.2.1. Accès inégal à l'information sur la prise en charge

Malgré une prise de conscience croissante de l'intérêt de préserver la fertilité chez les jeunes patients atteints d'un cancer, il faut cependant constater une forte disparité d'information et/ou de prise en charge sur le territoire national. L'information des patients par les médecins spécialistes sur les risques d'infertilité et les possibilités actuelles de préservation de la fertilité n'est pas toujours systématique.

² Les résultats de l'activité 2010 sont disponibles sur le site web de l'Agence de la biomédecine <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>

Parmi les hypothèses retenues pouvant expliquer cette hétérogénéité, le défaut d'information des équipes soignantes notamment de cancérologie, est clairement identifié (8,144).

III.2.1.a. Mauvaise information des patients

Le défaut global d'information des patients est bien démontré par les différentes enquêtes publiées, en France comme ailleurs. Ainsi, la moitié des patients n'aurait pas intégré la notion de préservation de la fertilité au moment de signer le consentement aux traitements de leur cancer alors même que le risque de stérilité est mentionné sur ces consentements (145). Seul un tiers des patientes aurait bénéficié d'une discussion avec l'équipe médicale sur le risque de la grossesse pendant ou après traitement (146).

Selon Huyghe (147), 20 à 30 % des patientes souhaiteraient disposer de plus d'informations qu'il ne leur est donné sur les risques possibles d'insuffisance ovarienne prématurée et de conséquences possibles sur la santé de leur descendance.

Les patients et leurs proches concentrent leur attention sur les traitements immédiats de la maladie cancéreuse dont ils savent qu'elle menace le pronostic vital, au détriment de toute autre information considérée comme « parasite ».

III.2.1.b. Disparités selon le sexe des patients

Armund *et al* (148) ont récemment adressé un questionnaire à une population de jeunes patients inscrits dans les registres suédois entre 2003 et 2007 pour un diagnostic de cancer. L'information reçue s'avère significativement très différente selon le sexe du patient : 80 % des patients de sexe masculin sont informés de l'impact de la chimiothérapie sur la fertilité ultérieure contre 48 % des patientes ; en ce qui concerne la préservation de la fertilité, 68 % des patients de sexe masculin ont reçu une information sur les possibilités techniques contre seulement 2 % des patientes. Il faut toutefois être prudent dans l'interprétation de ces résultats car la notion d'un risque pour la fertilité plus important pour les hommes que pour les femmes exposés aux alkylants est peut-être intervenue.

III.2.1.c. Information et mobilisation insuffisantes des professionnels

Diverses études à l'étranger et en France ont fait le constat d'une information et d'une mobilisation insuffisantes des professionnels. Les études suggèrent que de nombreux cancérologues n'abordent pas la question de la fertilité ultérieure ou l'abordent de façon très superficielle.

Dans une étude britannique récente, 19 % des cancérologues interrogés n'abordaient pas le sujet avec leurs patients et 9 % avouaient ne pas savoir où les adresser. L'offre variait ainsi de 0 % à 40 % selon les régions étudiées (149).

Une enquête menée au Kansas montre que 40 % des cancérologues parmi ceux qui ont accepté de participer ne souhaitent pas délivrer une information spécifique dans les premières consultations d'annonce de la maladie et des traitements et/ou ne se considèrent pas suffisamment informés pour décrire les différentes options de préservation de la fertilité. Pour Köhler, selon une étude publiée en 2011 visant à déterminer l'attitude et les pratiques des cancérologues pédiatres de l'Illinois, moins de la moitié des participants avaient connaissance des recommandations de l'ASCO pourtant publiées

en 2006. Ils connaissent la menace qui pèse sur la fertilité ultérieure des traitements qu'ils prescrivent et considèrent que tous les patients pubères doivent pouvoir bénéficier d'une consultation de fertilité, mais en pratique, ils sont seulement 46 % à adresser au moins 50 % des garçons pubères à un spécialiste et ne sont que 12 % à adresser au moins 50 % de filles pubères (150). Les mêmes constats sont faits dans d'autres régions du monde (151). Récemment, cette question a largement été soulevée lors du congrès de la société américaine de médecine de la reproduction, l'ASRM.

De même, en régions PACA-Corse, une enquête réalisée auprès de 225 médecins participant aux réunions de concertation pluridisciplinaire en cancérologie, montrait que 54 % des médecins interrogés n'avaient envoyé aucun patient en consultation d'oncofertilité au cours des 6 derniers mois et que 33 % d'entre eux manquaient eux-mêmes d'informations sur les techniques et indications de la préservation de la fertilité (en annexe).

III.2.1.d. Difficulté à aborder la question de la fertilité ultérieure dans le contexte de l'annonce du cancer

Le sujet de la fertilité ultérieure apparaît secondaire dans le contexte tendu de l'annonce de la maladie cancéreuse, la discussion prioritaire portant sur le diagnostic, les traitements envisagés pour lutter contre le cancer qui vient menacer la survie. La difficulté est d'autant plus grande que la maladie touche un enfant ou un adolescent et que son pronostic apparaît d'emblée très sévère. Cette annonce peut *a contrario* projeter dans la possibilité d'un « après » et par là, remobiliser le patient.

III.2.1.e. Temps nécessaire pour une information complète

Les équipes soignantes ne disposeraient pas toujours du temps nécessaire aux explications. Le manque de disponibilité des équipes, et notamment de temps dédié aux entretiens avec des psychologues lors des consultations de cancérologie, aggraverait encore ces difficultés dans des situations aussi douloureuses.

III.2.1.f. Insuffisance de données sur la toxicité des traitements

Actuellement, l'accès à une information précise sur la toxicité réelle des traitements est insuffisant. Certains protocoles de traitement signalent un « risque hormonal » et la nécessité de l'évaluer à distance, voire posent la question de la préservation de la fertilité. Les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit de l'autorisation de mise sur le marché sont hétérogènes, allant de l'absence d'information, à la mention de l'absence d'études ou de données sur la fertilité, à la mention d'un trouble avéré (azoospermie, aménorrhée, etc.).

III.2.1.g. Défaut de connaissance des options de préservation de la fertilité

De plus, les cancérologues maîtrisent mal les options de préservation et de restauration de la fertilité ainsi que leurs chances de succès, qu'elles fassent appel aux techniques modernes de l'AMP ou à l'autogreffe de tissu ovarien. La connaissance insuffisante des progrès offerts par cette discipline médicale très différente de l'oncologie entraîne souvent chez les cancérologues un malaise à aborder ce sujet.

III.2.1.h. Méconnaissance de l'importance de la fertilité des patients guéris d'un cancer

L'importance que revêtira la fertilité pour ces patients serait parfois mal reconnue par les soignants. L'infertilité peut être la cause d'une véritable détresse psychologique alors que le cancer est guéri. Certes, les patients infertiles peuvent recourir à d'autres options comme l'adoption ou le don de gamètes pour constituer leur famille. Il est à noter qu'en France le législateur en 2011 a réaffirmé son opposition de principe à la gestation pour autrui.

III.2.2. Recherche peu développée

La recherche est insuffisamment développée dans ce domaine. Les publications en cancérologie sont nombreuses, mais peu d'entre elles portent attention à la fertilité des patients guéris, à l'efficacité des méthodes de préservation et de restauration de la fertilité et les publications spécifiques rapportent le plus souvent des petites séries ou des cas spécifiques.

Sur le plan psychologique également, l'impact émotionnel du diagnostic d'infertilité à distance du cancer ou de l'utilisation de méthodes de préservation de la fertilité est peu étudié, notamment en tenant compte des origines, du statut socioéconomique et des convictions religieuses des patients.

L'insuffisance de données publiées ne permet pas d'acquérir une bonne connaissance de ces sujets et de répondre rigoureusement aux questions posées par la pratique. Ces points soulignent la nécessité d'études prospectives associant les spécialistes du cancer et les spécialistes de la médecine et biologie de la reproduction et de la sexualité. De même, les suivis post AMM demandés aux firmes pharmaceutiques doivent intégrer la problématique de la fertilité.

IV. Des pistes d'amélioration

IV. 1. Références juridiques

IV.1.1. Point de vue de la médecine et biologie de la reproduction

IV.1.1. a. Loi de bioéthique

En France, la préservation de la fertilité s'inscrit dans les différentes lois de bioéthique depuis 1994. L'article L.2141-11, modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011 prévoit que : « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle ».

La loi prévoit également que soient autorisés les procédés biologiques d'AMP et ceux-ci incluent les techniques biologiques de conservation des gamètes et des tissus germinaux « Les procédés biologiques utilisés pour la conservation des gamètes et des tissus germinaux sont inclus dans la liste prévue à l'article L. 2141-1... ».

IV.1.1.b. Dispositif d'autorisation des laboratoires de biologie de la reproduction

L'activité de conservation des gamètes et des tissus germinaux en vue de préserver la fertilité est soumise à autorisation pour les établissements de santé et les laboratoires. Les autorisations sont délivrées par les agences régionales de santé (ARS) en fonction du schéma d'organisation des soins qui planifient ou non de nouvelles implantations en tenant compte notamment de données démographiques et des besoins de la région.

IV.1.2. Point de vue de la cancérologie

IV.1.2.a. Dispositif d'autorisation pour la prise en charge des cancers

L'autorisation des établissements de santé en cancérologie vise à assurer à toutes les personnes malades une prise en charge de qualité sur l'ensemble du territoire. Pour être autorisés à pratiquer les traitements du cancer, les établissements de soins et les centres de radiothérapie doivent mettre en œuvre des conditions de qualité, des critères d'agrément spécifiques définis par l'INCa (chirurgie des cancers, radiothérapie externe, chimiothérapie, cancérologie pédiatrique) et, pour certains traitements en particulier, atteindre un seuil d'activité minimale, gage de compétence et de sécurité.

IV.1.2.b. Critères d'agrément de l'INCa

Les critères d'agrément ont été établis de façon concertée par les professionnels de santé, les représentants de patients et les pouvoirs publics dans le respect de plusieurs exigences : le libre choix du patient, la qualité des soins, la sécurité et la proximité. En sus des critères d'agrément pour la pratique de la chirurgie des cancers, de la chimiothérapie et de la radiothérapie externe, des critères d'agrément spécifiques pour la prise en charge des patients de moins de 18 ans ont été

adoptés par délibération du CA de l'INCA le 20 décembre 2007. Ils prévoient que « l'établissement garantit que chaque patient puisse bénéficier d'une stratégie de préservation de sa fertilité incluant l'accès, sur place ou par convention, à une structure autorisée à effectuer la conservation à usage autologue des gamètes et tissus germinaux » (figurant en *annexe*).

Lors de la révision du dispositif d'autorisation, les critères d'agrément généraux devront inclure la même notion pour les centres prenant en charge les patients de plus de 18 ans.

IV.1.2.c. Plan cancer 2009-2013

La préoccupation exprimée dans le rapport Grünfeld a conduit à l'intégration de mesures spécifiques figurant dans le Plan cancer 2009-2013 (152).

Les mesures concernées :

- ▶ Mesure 21 : « l'accès aux traitements du cancer et en particulier aux traitements innovants, doit être garanti à tous les malades. C'est l'un des objectifs du dispositif des autorisations cancer. Néanmoins, le maintien de l'accès aux innovations, quels que soient la région et le statut économique des personnes, sera suivi avec une particulière attention. Il concernera les molécules innovantes, les tests de génétique moléculaire, les techniques chirurgicales et interventionnelles spécifiques, ainsi que celles permettant la préservation de la fertilité des personnes. »
 - Action 21-3 : « reconnaître, en lien avec l'Agence de la biomédecine, des plateformes régionales de cryobiologie (gamètes et embryons), associées aux centres d'études et de conservation du sperme (CECOS) et/ou aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) pour améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer. »
- ▶ Mesure 23 :
 - Action 23.5 : « Améliorer la prise en charge des enfants atteints de cancer et lancer un programme d'actions spécifiques vis-à-vis des adolescents atteints de cancer » et plus précisément « mettre en place sous forme d'expérimentations, des consultations pluridisciplinaires pour la prise en charge et la prévention des séquelles et complications à long terme chez les enfants et adolescents parvenus à l'âge adulte. »

IV.2. Recommandations professionnelles

De nombreuses recommandations de sociétés savantes ont été diffusées. Citons par exemple :

- ▶ The effects of cancer treatment on reproductive functions: guidance on management. Royal college of physicians, Royal college of radiologists, Royal college of obstetricians and gynaecologists (153)
- ▶ Recommendations on fertility preservation in cancer patients : American Society of Clinical Oncology (ASCO) (154)
- ▶ Ovarian tissue and oocyte cryopreservation : the practice committee of the ASRM and of ART Society (155)
- ▶ Fertility preservation and reproduction in cancer patients : the Ethics committee of ASRM (156)
- ▶ Ethical considerations for the cryopreservation of gametes and reproductive tissues for self-use : the ESHRE Task Force on ethics and law (157)
- ▶ Applications of cryopreservation in cancer treatment: le National institute for health and clinical excellence (NICE) (158).
- ▶ Article australien reprenant les recommandations britanniques (51).

La fédération des CECOS précise les thèmes d'amélioration et de promotion de cette activité dans un document destiné à identifier les grands enjeux 2010-2015 (*en annexe*).

IV.3. Importance d'une politique systématique d'information des patients

La qualité de l'annonce du cancer, le respect de la charte du patient hospitalisé, la prise en charge multidisciplinaire et notamment psychologique de l'individu et de son entourage, doivent permettre d'aider à évoquer la situation dans le respect de la confidentialité, de la dignité et de l'intimité de chacun.

Saito *et al* ont montré par une étude portant sur 111 patients, que le fait de disposer de sperme conservé avait représenté un facteur très positif sur le plan émotionnel au cours de la prise en charge du cancer (159).

IV.3.1. Nombreuses recommandations

De nombreuses recommandations existent, portant notamment sur l'information systématique par les oncologues des modalités de mise en œuvre de préservation de la fertilité et sur la nécessité d'un accès universel à cette activité de soin (154,158,160).

Le médecin ou l'équipe médicale pluridisciplinaire doit encourager l'intérêt du patient et de sa famille aux possibilités de préservation. L'information n'est sans doute pas toujours pertinente, accessible ou intégrée dès la première consultation, mais elle doit être délivrée à la première opportunité.

L'information est ensuite complétée, détaillée par l'équipe dans ses modalités pratiques et les chances de succès. L'indication est réévaluée. L'âge du patient est pris en compte dans l'information délivrée, notamment au regard de l'accès restreint à l'AMP aux seuls couples, tous deux vivants et en âge de procréer, tel que fixé par la loi relative à la bioéthique.

Les conséquences possibles des traitements sur la fertilité ultérieure doivent être expliquées, ainsi que les solutions disponibles pour tenter d'y remédier. Le médecin doit s'appuyer autant que possible sur les protocoles écrits ou les données scientifiques et médicales avérées afin d'éviter l'arbitraire (161).

L'ASCO recommande que les patients de moins de 40 ans soient systématiquement informés par les oncologues des possibilités de préservation de la fertilité. Un diagramme d'aide à la décision est ainsi proposé (154)

IV.3.2. Implication des psychologues

Ces informations ne doivent pas générer un stress supplémentaire, mais bien au contraire, susciter l'espoir par l'évocation de la vie après la guérison et de la possibilité de constituer une famille. Pour la plupart, les patients guéris se considèrent rapidement prêts à devenir parents, considérant leur expérience de lutte contre la maladie comme particulièrement enrichissante (146). Si la capacité à fonder une famille et avoir des enfants représente clairement un enjeu important pour une majorité de personnes jeunes, le choix du patient ou de sa famille doit être respecté, y compris devant son souhait d'adopter une stratégie de « Wait and see » et refuser la proposition de préservation de la fertilité.

La nécessité d'une approche multidisciplinaire de la prise en charge est une évidence. La participation des psychologues ou des psychiatres y est essentielle, au cours de consultations planifiées ou de façon indépendante à la demande du patient et/ou de sa famille ou de l'équipe médicale.

Les psychologues ou psychiatres qui interviennent dans ce type de prise en charge doivent être expérimentés vis-à-vis des patients qui doivent faire face à une maladie menaçant leur pronostic vital. Le rôle des proches, notamment pour les plus jeunes patients, ou des conjoints, est à prendre en considération à hauteur des enjeux.

IV.3.3. Prise en charge spécifique des enfants et des adolescents

La prise en charge des enfants présente des difficultés spécifiques, dépendant de leur capacité de compréhension, de la charge affective et de l'anxiété générée par l'annonce de la maladie, ainsi que de la difficulté d'accepter un geste chirurgical supplémentaire.

À l'adolescence, s'ajoute la difficulté d'aborder les sujets touchant à la sexualité en présence des parents. Il est sans doute nécessaire d'organiser un entretien hors de toute présence parentale pour échanger avec l'adolescent. Enfin, il peut exister un désaccord entre parents et adolescent, et la loi impose de respecter la volonté de l'adolescent. Tout doit être mis en œuvre pour arriver à le convaincre de l'intérêt pour lui-même de ce geste.

Le bénéfice direct de la préservation de la fertilité n'apparaît pas évident pour ces jeunes patients qui ne se projettent pas encore dans le monde adulte de la parentalité.

IV.3.4. Supports de communication

Des supports de communication, adaptés aux différents âges concernés, doivent pouvoir venir en appui pour permettre de clarifier, d'explicitier et de renforcer la qualité des informations délivrées dans les différents entretiens avec l'équipe médicale.

Les livrets proposés par la Ligue nationale contre le cancer « Les cancers chez l'enfant et l'adolescent » et « Le CECOS, c'est quoi ? », et par Jeunes, Solidarité et Cancers « Être jeune et concerné par le cancer » sont des exemples de supports particulièrement utiles, diffusés dans les centres spécialisés d'hémato-oncologie (en *annexe*).

L'ASRM et des associations d'usagers ont également mis à disposition des patients des documents d'information.

La fédération des CECOS a mis en place un site web dans lequel les modalités de la préservation de la fertilité sont présentées (en *annexe*).

Une plaquette d'information est proposée depuis peu sur les conservations de tissus ovariens dans une collaboration entre le GRECOT et les professionnels de deux établissements, l'institut Curie et l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (en *annexe*).

Certains guides ou dossiers web cancer info contiennent des paragraphes traitant de la fertilité et de la sexualité (en *annexe*).

Toutefois, les patients ne connaissent pas ces sources d'information et n'y accèdent pas aisément quand ils sont confrontés au diagnostic de cancer.

Ainsi, l'Agence de la biomédecine et l'INCa se sont engagés à élaborer un programme d'information à destination des professionnels et des patients avec la production d'outils tels qu'une plaquette et/ou un site Internet dédié.

L'information initiale doit être délivrée oralement par l'oncologue et son équipe afin de permettre au patient et/ou son entourage de poser toutes leurs questions. Les cancérologues indiquent ensuite aux patients où trouver ces supports d'information. Enfin, les informations sont reprises par les spécialistes de la reproduction auxquels les patients doivent être adressés très tôt dans la prise en charge.

IV.3.5. Contenu de l'information

Le rapport Grünfeld propose une liste des informations à aborder, avec notamment :

- ▶ les conséquences connues et prévisibles des traitements qui vont être mis en œuvre ;
- ▶ les risques de complications liées au prélèvement, à l'anesthésie et les contraintes supplémentaires apportées par la technique de préservation ;
- ▶ le risque que la conservation soit impossible le jour du recueil, dans le contexte d'urgence et d'altération de l'état général ;
- ▶ les difficultés contextuelles du recueil ou du prélèvement chirurgical ;
- ▶ les limites techniques dans l'utilisation ultérieure des tissus ou gamètes prélevés ;
- ▶ les alternatives possibles en cas d'échec des tentatives de restauration de la fertilité (don de gamètes, adoption).

Les dispositions de la loi de bioéthique quant à la réutilisation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, en cas de décès, divorce ou handicap, doivent également être indiquées.

Au final, l'information doit être exhaustive et compréhensible afin que le consentement signé soit obtenu dans les meilleures conditions pour le patient et/ou sa famille.

IV.3.6. Consentement

Le consentement à la conservation des gamètes ou des tissus germinaux en vue de préserver la fertilité est une obligation réglementaire en France. Pour les enfants mineurs, les titulaires de l'autorité parentale doivent signer le consentement pour que la conservation puisse être mise en œuvre. Toutefois, il apparaît essentiel d'obtenir l'accord préalable de l'enfant mineur en tenant compte de sa capacité à comprendre sa situation médicale et la démarche poursuivie.

Enfin, la remise d'un compte rendu de conservation doit être systématique et rédigé dans une forme compréhensible. La qualité de la conservation, les possibilités ultérieures d'utilisation ainsi que les références utiles (coordonnées du centre de cryobiologie, inscription dans le carnet de santé de l'enfant) doivent être disponibles avec le compte rendu.

Les patients, ou leurs familles s'il s'agit d'enfants, sont informés de la nécessité de communiquer tout événement ou changement d'adresse. Ils sont également informés de la possibilité de recontacter les équipes médicales ou le centre de cryobiologie impliqués s'ils le jugent nécessaire.

IV.3.7. Lien avec les associations

Les associations de patients sont un relais naturel et privilégié de l'information, car elles utilisent un langage clair et adapté, ce qui leur permet d'accompagner et de guider les patients au cours de leur prise en charge.

Les questions concernant la fertilité et la sexualité sont plus aisément abordées dans l'anonymat d'un forum de discussion organisé par une association.

Les guides proposés par les associations, comme ceux de Jeunes Solidarité Cancer et de la Ligue nationale contre le cancer, reprennent les éléments d'information les plus essentiels.

IV.4. Améliorer l'accès à des structures spécialisées et mobiliser des équipes médicales

IV.4.1. Établissements autorisés répartis sur le territoire

Les structures spécialisées tant au niveau de la cancérologie qu'au niveau de la biologie de la reproduction, doivent être autorisées par les ARS selon deux dispositifs d'autorisation distincts. Pour la prise en charge des patients de moins de 18 ans atteints de cancer, les autorisations des deux types de structure sont liées par les critères d'agrément de l'INCa.

Dans le cadre des plans régionaux de santé que doivent élaborer les ARS, la révision actuelle des schémas régionaux d'organisation des soins (SROS) dédiés à la périnatalité (et incluant les activités d'AMP) et ceux dédiés à la cancérologie doit permettre de répartir les structures spécialisées nécessaires au sein de chaque région.

Des liens formalisés doivent être établis entre les différentes structures qui concourent à la bonne prise en charge du patient au sein d'une région. Ces liens formalisés concernent notamment le circuit des patients, les délais de prise en charge, l'organisation des consultations spécialisées, les personnes-contact notamment en cas d'urgence, l'organisation de la pluridisciplinarité (staff communs, échanges documentaires) et le suivi des patients.

IV.4.2. Plateformes de cryobiologie

En France, l'activité de conservation des gamètes et des tissus germinaux à usage autologue est intégrée à la liste des activités biologiques d'AMP soumises à autorisation (art R.2142-1 CSP). Les structures spécialisées de cryobiologie sont installées dans les laboratoires de biologie de la reproduction des centres clinicobiologiques d'AMP qui disposent d'une autorisation spécifique.

Ces structures doivent être équipées de plateaux techniques de cryobiologie capables de conserver des prélèvements dans les meilleures conditions de qualité, de sécurité, de traçabilité sur le long terme, et par conséquent devant disposer des moyens adaptés aux besoins. Parmi les investissements nécessaires, les systèmes de remplissage automatique des cuves d'azote liquide et les alarmes de sécurité qui garantissent des conditions satisfaisantes de conservation au long cours, sont essentiels.

Compte tenu du risque de génotoxicité des traitements souligné dans certaines études, permettre l'accès à ces structures avant de démarrer un traitement potentiellement stérilisant, quels que soient le lieu de prise en charge du cancer et les délais disponibles, est une exigence de qualité dans la prise en charge du cancer.

La répartition des structures spécialisées assurant une continuité de prise en charge au sein du territoire national, la bonne collaboration entre équipes médicales soignantes et l'attribution de moyens adaptés favoriseront un accès équitable aux soins à tous les patients quel que soit le lieu de résidence.

IV.4.3. Formation des équipes

IV.4.3.a. Par les liens entre professionnels

Différents acteurs concourent à la bonne prise en charge du patient atteint de cancer. Ils se constituent en équipes pluridisciplinaires et en réseaux de soins, rassemblant toutes les compétences et l'expérience requises, associant notamment médecine et biologie de la reproduction et pôles de cancérologie. Des liens étroits entre spécialistes sont ainsi créés et maintenus au moyen de staffs pluridisciplinaires réguliers ou, dans certaines situations d'urgence, de conférences téléphoniques.

La formation d'équipes structurées pluridisciplinaires, fonctionnant en réseau assurera le succès et la sécurité du devenir reproductif du patient. Il ne s'agit pas d'un geste simple dénué de valeur symbolique et c'est donc tout un accompagnement qui doit être prévu, adapté à la situation clinique du patient et à son âge.

IV.4.3.b. Par les formations spécifiques

Les acteurs doivent être formés et expérimentés. La formation spécialisée continue des professionnels constituant les équipes médicales est indispensable. Le niveau de technicité est très élevé et suit des évolutions rapides.

Avec l'objectif d'apporter une revue exhaustive des conséquences sur la reproduction des traitements du cancer et les dernières options de préservation de la fertilité, l'ASRM a développé en 2010 un enseignement postuniversitaire appelé « Oncofertility ».

En France, un enseignement universitaire « Procréation et Cancer » a été créé à l'université Paris VI pour les étudiants en médecine. La fédération des CECOS organise également des séminaires.

Les formations universitaires des étudiants en médecine et des professionnels sur le terrain doivent être encouragées.

IV.4.4. Développement de bonnes pratiques

Le développement de bonnes pratiques permet d'harmoniser les pratiques, de limiter les freins individuels de certains acteurs et contribue à l'amélioration des prises en charge. Ainsi, des bonnes pratiques de préservation de la fertilité sont en cours d'élaboration au sein de sociétés savantes.

Différents auteurs (121,131) ont proposé des guides d'aide à l'inclusion dans les protocoles de cryoconservation des tissus ovariens. Ces critères concernent notamment l'âge de la patiente (moins de 30 ans), la gonadotoxicité connue des traitements envisagés contre le cancer (risque de plus de 50 % de stérilité définitive et immédiate), le pronostic de la maladie (chances de survie à 5 ans estimées à plus de 50 %) et enfin, l'absence de traitement gonadotoxique préalable.

Ces propositions ont été globalement reprises par les sociétés savantes, le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, la British Fertility Society et l'American Society of Clinical Oncology (153,154,162).

Au niveau européen, dans le cadre de l'ENCCA (European Network for Cancer research in Children and Adolescents), un réseau regroupant 12 pays européens (France, Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Suède, Belgique, Pologne, Espagne, Italie, Autriche, Grèce, Espagne) réfléchit à améliorer l'avenir

des adolescents et des jeunes adultes atteints de cancer. Un groupe de travail intitulé " Promote healthy lifestyles in TYA population and cancer survivors" est essentiellement axé sur la préservation de la fertilité.

En France, le Comité suivi à long terme de la SFCE (Société française des cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent) poursuit une réflexion en vue d'élaborer des recommandations.

IV.4.5. Urgence des demandes

La mise en œuvre du traitement du cancer doit souvent se faire dans des délais extrêmement courts. Les circuits de prise en charge adaptés à cette situation et coordonnés entre chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes et les spécialistes de la reproduction doivent se mettre en place. Dans le même objectif, une « permanence de soins » des biologistes de la reproduction doit s'envisager.

IV.5. Instituer un suivi

IV.5.1. Suivi des patients

Après la fin des traitements du cancer, une consultation avec un médecin du centre spécialisé où les gamètes ou tissus germinaux sont conservés, pourrait être instituée, donnant l'occasion de parler de l'après. À distance des traitements, il est indispensable d'organiser un suivi au long cours des patients, incluant des données sur la sexualité et la fertilité.

L'amélioration des connaissances sur ces questions est essentielle pour les patients.

À défaut d'information, les patients peuvent ne pas faire le lien entre les troubles présentés et les traitements préalables reçus pour le traitement de leur cancer. S'agissant de troubles de la sexualité, ils peuvent ne pas « oser » en parler à l'équipe médicale et échapper ainsi à la possibilité d'un traitement médical efficace. Les équipes pluridisciplinaires doivent pouvoir recevoir les patients et les conseiller à distance du cancer, y compris sur ces questions intimes.

La mise en place de consultations systématiques de suivi, la collaboration des équipes avec le médecin traitant et la constitution de cohortes à visée épidémiologique, devraient concourir à l'acquisition de nouvelles connaissances sur les conséquences à long terme des traitements sur la fertilité et la sexualité et sur l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des techniques de préservation et de restauration de la fertilité.

En ce qui concerne plus spécifiquement la conservation du tissu ovarien, elle est en plein essor. Cependant, l'autogreffe de tissu ovarien est encore considérée comme expérimentale dans de nombreux pays dont la France. Les aspects techniques de conservation du tissu sont aisément réalisables dans les laboratoires de la reproduction spécialisés. La faisabilité de l'autogreffe de tissu à distance du cancer est également démontrée même si les modalités n'en sont pas clairement définies et les résultats publiés sont encourageants. Toutefois, afin de répondre à l'ensemble des questions jusque-là non résolues, il est indispensable de suivre les patientes greffées et de colliger les données.

Cette même proposition de suivi sur le long terme doit être d'emblée mise en place pour la conservation du tissu testiculaire.

D'autre part, plusieurs auteurs recommandent la mise en place de registres de patients ayant bénéficié de techniques de restauration de la fertilité afin notamment d'en étudier la descendance (111,161).

IV.5.2. Acquisition de nouvelles connaissances

La nécessité de développer de nouveaux axes de recherche a été clairement soulignée dans le chapitre dédié à la préservation de la fertilité introduit dans le rapport Grünfeld « Recommandations pour le Plan cancer 2009-2013 – Pour un nouvel élan », rendu public en mars 2009. Elle est également largement recommandée par la Société américaine d'oncologie clinique (154).

Actuellement, un certain nombre de protocoles de recherche sont en place. Les axes de recherche sont multiples et visent à améliorer l'état des connaissances sur la toxicité des traitements, sur les techniques de prélèvement et de conservation et sur les méthodes de restauration de la fertilité.

IV.5.2.a. En vue d'améliorer l'état des connaissances sur la toxicité des traitements

- ▶ Le protocole visant à étudier la fonction ovarienne des patientes de moins de 25 ans ayant bénéficié d'une cryoconservation de cortex ovarien. Les patientes sont regroupées en fonction de l'âge au moment du traitement afin d'affiner les indications de la conservation ovarienne en fonction de l'activité ovarienne résiduelle, de l'âge des patientes, des traitements (en *annexe*).
- ▶ Le programme LEA (Leucémies enfants et adolescents) : il s'agit d'un suivi de cohorte de patients traités durant l'enfance ou l'adolescence pour une leucémie aiguë, le recueil d'informations comporte des données concernant la fertilité et également un questionnaire qualité de vie.
- ▶ GAMATOX ou analyse de l'impact des traitements sur la qualité du génome. Il s'agit d'un PHRC national dont le coordinateur est le Pr Louis Bujan et qui réunit 12 équipes au sein de la fédération des CECOS. Ce projet vise à évaluer l'impact des chimiothérapies et des radiothérapies sur la spermatogenèse et le génome du gamète masculin et consistera à suivre 200 patients sur 24 mois.
- ▶ Base de données nationale radiothérapie PediaRT. À partir de décembre 2012, les données dosimétriques anonymisées des irradiations à visée curative chez les enfants de 0 à 18 ans seront stockées dans une base de données nationale (responsable Dr Valérie Bernier). Ainsi, les doses reçues par la tumeur, mais également par tous les organes à risque seront implémentées de façon prospective, et permettront ultérieurement d'être corrélées aux données cliniques et/ou biologiques dans le cadre de travaux collaboratifs. Les techniques d'irradiation seront également enregistrées (RT conformationnelle, IMRT, protons...) pour permettre une évaluation des nouvelles technologies à long terme. Cette base sera ensuite adossée aux données épidémiologiques de la base pédiatrique Hope-Epi dans le cadre d'études spécifiques.

La mise en place de registres et/ou de cohortes de suivi au long cours ou le recours aux données de consommation de soins de l'Assurance maladie via le SNII-RAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie)) permettraient de progresser dans la connaissance du retentissement des traitements sur la fertilité des patients exposés.

IV.5.2.b. En vue d'améliorer les techniques de prélèvement et de conservation

- ▶ ADOPREFERTICA : il s'agit d'un projet multicentrique, retenu dans l'appel d'offres « adolescent et cancer » de la Ligue et coordonné par le Dr Myriam Daudin. Ce projet implique 23 CECOS. Par l'analyse rétrospective de près de 4 000 dossiers colligés depuis 1975, il a pour objectif d'étudier la faisabilité et l'efficacité du prélèvement de sperme chez l'adolescent (12-21 ans) en vue d'autoconservation.
- ▶ Le protocole de recherche PROSPERMA (PHRC 2008, 19 centres en France; coordinateur Pr Nathalie Rives), cherche à étudier la possibilité de retrouver des spermatogonies dans le tissu testiculaire après décongélation, prélevé chez des garçons de moins de 17 ans, qui ont reçu antérieurement un traitement considéré comme faiblement ou moyennement gonadotoxique et qui doivent bénéficier d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'objectif principal est d'identifier le moment le plus adapté dans la prise en charge de la maladie du patient pour conserver des spermatogonies en quantité et qualité satisfaisantes.
- ▶ Le protocole d'évaluation de la fonction ovarienne des patientes, ayant bénéficié, avant l'âge de 25 ans, d'une conservation de cortex ovarien avant traitement gonadotoxique a été financé par la Ligue. Le Dr Jean-Christophe Pech en est l'investigateur principal.

IV.5.2.c. En vue d'améliorer les méthodes de restauration de la fertilité

- ▶ Le protocole CAROLÉLISA destiné à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'autogreffe de cortex ovarien mis en place à la Pitié Salpêtrière par le Pr Catherine Poirot depuis 2007, avec le soutien financier de l'Agence de la biomédecine (en *annexe*).
- ▶ Le projet DATOR, en cours de validation (DATOR : DIRC Est - Appel à Projets 2012) dont le promoteur est le CHRU de Besançon (Investigateur principal Dr C. Amiot). Il concerne l'autogreffe de tissu ovarien et le suivi des patientes, dans 13 centres participants.
- ▶ Une étude translationnelle en cancérologie (OVAGRAFT) INCa-DGOS 2012, vise à codifier et développer les méthodes de recherche de maladie résiduelle au niveau du tissu ovarien autoconservé en cas de pathologie néoplasique, et principalement en cas de leucémies où un abord en cytométrie en flux huit couleurs est proposé. (UMR1098/INSERM/EFS et CHRU de Besançon - investigateur principal Pr Philippe Saas et coordinateur hospitalier associé Dr C. Amiot).

IV.5.2.d. Centres de ressources biologiques

Les centres de ressources biologiques (CRB) sont des outils indispensables à la recherche. Un centre de ressources biologiques, dénommé GERMETHEQUE (5 plateaux de cryobiologie de CHU impliqués en 2012, coordinateur Pr Louis Bujan), permettant la collection de gamètes, tissus germinaux, embryons, ADN et tout fluide en rapport avec la reproduction, a été récemment créé avec le soutien de l'appel d'offres Inserm/ANR et de l'Agence de la biomédecine. La fédération des CECOS s'est inscrite dans la démarche, ce CRB multi-sites ayant pour vocation de s'étendre à 11 centres couvrant le territoire (soutien IBISA). Ce projet innovant permet de mettre à disposition des équipes de recherche du matériel biologique et les données associées. Il est approprié aux recherches en fertilité

humaine et particulièrement à l'étude des effets des traitements du cancer sur la fonction de reproduction et la qualité des gamètes et tissus germinaux.

Différents financements sont utilisés pour mettre en œuvre ces protocoles de recherche. Acteur de santé publique et force de propositions, la Ligue contre le cancer a créé dès 2003 un programme de recherche pour l'amélioration de la prise en charge des adolescents et des jeunes adultes. Les premiers objectifs de ce programme ont consisté à établir un état des lieux et à organiser une information ciblée de tous les acteurs impliqués dans la prise en charge du jeune patient. À terme ce programme vise la création de structures spécifiquement conçues pour répondre aux besoins des adolescents et des jeunes adultes. Pour y parvenir « Adolescents et cancer » s'appuie sur un appel à projets annuel autour de trois grands axes : les études cliniques et épidémiologiques, les études relatives à l'information et à l'éducation thérapeutique, les études concernant les conséquences psychologiques, familiales et sociales de la maladie. Ainsi, 27 % des projets sélectionnés depuis l'année 2005 sont destinés à la préservation de la fertilité.

La liste des programmes financés sur le sujet dans le cadre des appels d'offres de l'Agence de la biomédecine figure en annexe.

IV.5.3. Suivi des axes d'amélioration

L'activité de conservation des gamètes et tissus germinaux en vue de préserver la fertilité³ est une activité soumise à autorisation et à ce titre, les données relatives à cette activité sont collectées chaque année par les agences régionales de santé et l'Agence de la biomédecine sous forme de données agrégées regroupées par établissement. L'Agence de la biomédecine en réalise une description nationale et régionale. Ainsi, le volume des activités réalisées de cryoconservation des spermatozoïdes, des ovocytes, des tissus ovariens et des tissus testiculaires et leur répartition sur le territoire pourraient constituer des indicateurs pertinents de suivi des actions d'amélioration.

Il est d'ailleurs prévu que ces données soient accessibles à partir du nouveau portail de l'INCa qui met à disposition du public, des médias et des professionnels de santé l'ensemble des données chiffrées et validées sur la prise en charge du cancer⁴.

³ Art 2141-11 CSP : « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle »

⁴ <http://lesdonnees.e-cancer.fr/>

Conclusions

Le pronostic des cancers s'est largement amélioré au cours des dernières décennies et des jeunes adultes de plus en plus nombreux vont devoir faire face aux séquelles potentielles des traitements, parmi lesquelles les difficultés à concevoir un enfant occupent une large place. Les études suggèrent que la capacité à fonder une famille et avoir des enfants représente un enjeu important pour une majorité de personnes jeunes et la fertilité est maintenant reconnue comme part entière de la qualité de vie des personnes guéries du cancer. La préservation de la fertilité est une activité récente et rapidement évolutive qui doit être inscrite dans les soins de cancérologie. Du fait des progrès parallèles réalisés en médecine et biologie de la reproduction, « procréation et cancer » devient une discipline émergente (163).

Différentes méthodes de préservation de la fertilité peuvent être mises en œuvre avant le début du traitement gonadotoxique. Certaines options notamment chez le garçon prépubère voire l'adolescent et l'adulte jeune sont encore expérimentales et il y a là un espoir et un enjeu essentiel. Embryons, ovocytes, spermatozoïdes et tissus germinaux peuvent être conservés sans dommage jusqu'à ce que les patients libérés de leur maladie puissent envisager de fonder une famille. Comme les choix impliquent à la fois des méthodes validées et expérimentales, il est essentiel que les équipes pluridisciplinaires discutent avec les patients et leur famille s'il s'agit d'enfants.

Si tous les patients ne sont pas candidats ou choisissent de ne pas poursuivre la démarche, tous doivent prendre leur décision après avoir reçu une information exhaustive, juste et compréhensible sur les différentes options. Les droits des patients à envisager leur avenir reproductif doivent être respectés. Actuellement, la situation en France n'est pas pleinement satisfaisante.

Des structures spécifiques, réparties sur le territoire, doivent s'organiser, permettant une étroite collaboration des spécialistes de la cancérologie, de la médecine et de la biologie de la reproduction, pour une meilleure prise en charge, coordonnée et rapide, des patients. Selon les dernières publications en faveur du développement des activités de conservation, les cancérologues sont de plus en plus nombreux à s'impliquer dans cette prise en charge (150,164,165,166) ; il est donc permis d'espérer que la situation s'améliore à court terme.

Ce rapport, destiné à l'ensemble des acteurs, vise à améliorer le niveau de connaissance sur l'existant et les avancées attendues. Il est aussi force de propositions pour faire progresser la situation et notamment garantir un accès équitable pour tous à une prise en charge de qualité.

Les grands axes d'amélioration sont les suivants :

- ▶ assurer de façon équilibrée sur tout le territoire une meilleure prise en charge des patients (enfants, adolescents et adultes jeunes) atteints de cancer et de leur possibilité d'avoir des enfants, en favorisant la pluridisciplinarité avec des équipes spécifiques et en s'appuyant sur la planification régionale, les dispositifs combinés d'autorisation et d'agrément et les mécanismes de financement ;
- ▶ diffuser les recommandations professionnelles existantes et s'assurer de leur prise en compte lors des réunions de concertation pluridisciplinaire et si nécessaire le développement de nouvelles recommandations professionnelles en France ;
- ▶ systématiser l'information des patients et de leurs familles sur les conséquences des traitements sur la fonction de la reproduction, en s'appuyant sur la multidisciplinarité des équipes et

l'implication de psychologues, l'adaptation des circuits aux enfants et adolescents, et les supports d'information disponibles et à venir. La poursuite de la réflexion avec les représentants des associations de patients est essentielle ;

- ▶ mettre en place le suivi des patients sur le modèle du suivi de cohortes ;
- ▶ favoriser la recherche sur la prévention ou la réduction des risques d'altération de la fertilité et sa restauration.

Poursuivre la réflexion commune, INCa, Agence de la biomédecine, professionnels de santé et associatifs dans les deux domaines, notamment en vue d'élaborer les prochains supports d'information et de participer à la rédaction d'un référentiel de bonnes pratiques.

Les deux institutions, les associations et les sociétés professionnelles ayant participé au groupe de travail, souhaitent que ce rapport serve de base à la mise en place des équipes pluridisciplinaires et des plateformes de cryobiologie associées et au développement des études cliniques et fondamentales dans ce domaine où de très nombreuses questions restent posées.

Annexes



Plan cancer 2009-2013

21.3 Faciliter l'accès aux techniques chirurgicales et instrumentales, complexes et innovantes en particulier.

Le déploiement des nouvelles techniques chirurgicales, instrumentales et endoscopiques, et celui de plateaux techniques de référence est indispensable pour structurer, au sein des pôles régionaux de cancérologie, une offre de soins de recours adaptée à la prise en charge de certaines tumeurs, venant compléter l'offre territoriale.

- ▶ Définir des critères de qualité pour la prise en charge chirurgicale des tumeurs de l'ovaire, du pancréas, du foie, de l'œsophage et du rectum sous-péritonéal et pour les tumeurs rares, en lien avec les centres de référence et de compétences des cancers rares.
- ▶ Évaluer le coût médico-économique des actes de chirurgie carcinologique lourde et complexe et maintenir une veille sur l'innovation chirurgicale.
- ▶ Soutenir les techniques innovantes par appels à projets INCa.
- ▶ Identifier des sites et des équipes effectuant les actes de radiologie interventionnelle à visée thérapeutique et actualisation, si nécessaire, de la CCAM. Reconnaître, en lien avec l'Agence de la biomédecine, des plateformes régionales de cryobiologie (gamètes et embryons), associées aux Centres d'études et de conservation du sperme (CECOS) et/ou aux Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), pour améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer.
- ▶ Garantir un accès équitable et des tarifs accessibles pour les techniques de reconstruction, de symétrisation et de plastie mammaire.

23.5 Améliorer la prise en charge des enfants atteints de cancer et lancer un programme d'actions spécifiques vis-à-vis des adolescents atteints de cancer.

- ▶ 1 700 cas de cancers sont diagnostiqués chaque année chez des enfants de moins de 15 ans. La transition entre la pédiatrie et la médecine d'adultes doit être programmée, coordonnée et accompagnée : c'est l'une des priorités pour ce nouveau plan.
- ▶ Définir et implémenter un programme d'actions spécifiques pour les adolescents atteints de cancer et soutenir l'émergence de projets intégrés et novateurs (soins, recherche clinique, sciences humaines, accompagnement et intégration sociétale). Ce programme d'actions sera élaboré conjointement avec les représentants associatifs.
- ▶ Produire dès 2009 un guide d'information spécifique de cancérologie pédiatrique à destination des familles et des enfants, et l'actualiser en 2012 (en lien avec la mesure 19.5).
- ▶ Reconnaître des centres experts dans des sous-spécialités majeures en cancérologie pédiatrique, telles que la neuro-oncologie, en cohérence avec la structuration des organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique.
- ▶ Mettre en place, sous forme d'expérimentations, des consultations pluridisciplinaires pour la prise en charge et la prévention des séquelles et complications à long terme chez les enfants et adolescents parvenus à l'âge adulte.
- ▶ Mettre en place une tumorothèque virtuelle de référence en cancérologie pédiatrique.
- ▶ Relancer de façon efficace en 2009 la commission d'Allocation journalière de présence parentale et proposer la révision des prestations sociales en insistant sur la simplification et la rapidité de leurs attributions.
- ▶ Financer l'augmentation de la conservation des unités de sang de cordon dont peuvent bénéficier les patients atteints de pathologies malignes ayant une indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

Critères d'agrément pour la pratique du traitement des cancers des enfants et adolescents de moins de 18 ans

Ces critères sont applicables à tout établissement de santé exerçant l'activité de soins de traitement du cancer, prenant en charge les patients de moins de 18 ans et qui répond notamment à l'identification comme centre spécialisé en cancérologie pédiatrique ou centre de référence en cancérologie pédiatrique au sein du schéma régional d'organisation sanitaire.

Ils complètent les critères d'agrément pour la pratique de la chirurgie des cancers, de la chimiothérapie et de la radiothérapie externe, adoptés par délibération du conseil d'administration de l'Institut national du cancer le 20 décembre 2007.

I. En sus des obligations attachées aux autorisations prévues à l'article R. 6123-87 du code de la santé publique, les critères de qualité suivants sont respectés :

1. L'établissement dispose sur place ou par convention :

- ▶ de moyens d'imagerie pédiatrique, avec possibilité de sédation profonde ;
- ▶ d'un secteur opératoire incluant le matériel, les dispositifs médicaux et les compétences adaptés à la prise en charge des enfants ;
- ▶ d'une unité de réanimation pédiatrique. Les procédures de conditionnement initial du patient ainsi que les modalités de son transfert vers cette unité font l'objet d'une formalisation par écrit.

2. L'établissement garantit que chaque patient puisse bénéficier d'une stratégie de préservation de sa fertilité incluant l'accès, sur place ou par convention, à une structure autorisée à effectuer la conservation à usage autologue des gamètes et tissus germinaux.

3. L'établissement est membre d'une organisation hospitalière interrégionale de recours en oncologie pédiatrique, identifiée par l'Institut national du cancer. Celle-ci a notamment pour mission d'organiser et d'assurer la concertation pluridisciplinaire interrégionale pédiatrique, qui se substitue aux concertations pluridisciplinaires relevant des critères d'agrément adoptés le 20 décembre 2007.

4. L'établissement soumet le dossier de chaque patient de moins de 18 ans, à la réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale pédiatrique, se tenant dans les conditions suivantes :

- ▶ le dossier de chaque patient est enregistré et fait toujours l'objet d'une discussion, y compris en cas de réorientation thérapeutique ou de rechute ;
- ▶ le médecin qui présente le dossier du patient est celui qui assurera le traitement ou la coordination du traitement.

Dans les situations cliniques qui nécessitent l'administration d'un premier traitement en urgence, la discussion a lieu après l'administration de ce traitement.

5. La réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale pédiatrique :

- ▶ valide l'indication thérapeutique de chirurgie, de chimiothérapie ou de radiothérapie ;
- ▶ propose le plateau technique, sans préjudice du libre choix du patient et de sa famille, qu'elle estime adéquat aux actes prévus et à la continuité des soins, ainsi que le parcours de prise en charge en s'appuyant sur les filières existantes.

6. Pour les adolescents âgés de 16 à 18 ans, la réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale pédiatrique peut proposer une prise en charge dans une structure traitant le cancer des patients adultes, au sein d'un établissement autorisé pour cette activité de soins. Cette orientation nécessite l'accord explicite du patient et sa famille.

Tous les critères s'appliquent alors à cette structure à l'exception des critères n° 1, 3, 14, 15 et 17. Tout changement de thérapeutique est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale pédiatrique.

7. L'établissement organise l'accueil, la présence des parents et les visites de la fratrie, et formalise une organisation assurant l'hébergement des parents.

8. L'établissement assure la prise en charge psychologique du patient et, s'il y a lieu, de la famille et des proches.

9. L'établissement assure l'évaluation des besoins sociaux, l'information de la famille à cet égard et apporte son appui aux demandes de prestations sociales.

10. L'établissement assure les conditions permettant le maintien de la scolarité et la mise en place d'un projet éducatif.

11. L'établissement organise et coordonne la continuité de la prise en charge du patient en relation avec les structures de proximité et les professionnels intervenant au domicile.

II. Les critères par pratique thérapeutique, adoptés par délibération du conseil d'administration de l'Institut national du cancer le 20 décembre 2007 s'appliquent en oncologie pédiatrique dans les conditions suivantes :

Chirurgie des cancers

12. Les critères d'agrément généraux pour la pratique de la chirurgie des cancers n° 1 à 8 s'appliquent à la prise en charge des enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Chimiothérapie

13. Les critères d'agrément généraux pour la pratique de la chimiothérapie n° 1 à 4, 6 à 8 et 10 à 15 s'appliquent à la prise en charge des enfants et adolescents de moins de 18 ans.

14. Pour la mise en place des dispositifs intraveineux de longue durée, l'établissement dispose du concours d'un anesthésiste expérimenté en anesthésie pédiatrique.

15. L'établissement comprend au moins un pédiatre justifiant de la formation ou de l'expérience prévue par la réglementation relative à l'activité de traitement du cancer.

Radiothérapie externe

16. Les critères pour la pratique de la radiothérapie externe s'appliquent à la prise en charge des enfants et adolescents de moins de 18 ans.

17. Les traitements des patients de moins de 16 ans, à l'exception des irradiations corporelles totales, sont assurés dans des centres de radiothérapie :

- ▶ comprenant au moins un radiothérapeute qui participe régulièrement à la réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale pédiatrique ;
- ▶ réalisant au moins 12 mises en traitements annuelles ; seules les mises en traitement chez des patients différents, âgés de moins de 16 ans, hors irradiations corporelles totales et traitements à visée palliative, sont comptabilisées.

18. Les traitements à visée palliative peuvent être assurés dans tous les centres de radiothérapie, après avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale pédiatrique.

Données nationales d'activité de préservation de la fertilité en 2010

(Éléments issus du rapport médical et scientifique 2011
de l'Agence de la biomédecine)

Chaque année, l'Agence de la biomédecine met en ligne sur son site web un rapport médical et scientifique portant sur les activités relevant de son champ de compétence avec l'objectif de délivrer des informations en toute transparence au Gouvernement, au Parlement, aux ARS, aux professionnels, aux médias et enfin au grand public. Elle s'efforce de communiquer de façon compréhensible et juste.

Concernant les activités de cryoconservation des gamètes et des tissus germinaux en vue de préserver la fertilité, l'Agence de la biomédecine utilise les données issues des rapports d'activité des centres clinicobiologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP) et en dresse une synthèse nationale.

En 2010, une autoconservation de spermatozoïdes a été réalisée pour 4 463 patients. Au total, au 31 décembre 2010, plus de 40 000 patients disposaient de paillettes de spermatozoïdes autoconservés⁵.

CONSERVATION DES SPERMATOZOÏDES ET RÉUTILISATION																
	2007				2008				2009				2010			
Nouvelles autoconservations réalisées dans l'année																
Patients	4 071				4 079				5 523				4 463			
Utilisation de paillettes dans l'année	IIU	FIV	ICSI	TEC	IIU	FIV	ICSI	TEC	IIU	FIV	ICSI	TEC	IIU	FIV	ICSI	TEC
Tentatives d'AMP réalisées	292	39	627	108	210	35	584	76	212	60	643	114	256	25	793	73
Grossesses	38	10	157	23	32	10	183	10	20	10	190	25	31	7	221	16
% grossesses/ tentatives	13%	26%	25%	21%	15%	29%	31%	13%	9%	17%	30%	22%	12%	28%	28%	22%
Accouchements	33	7	128	15	26	10	136	7	16	8	146	22	22	4	152	13
% accouchements/ tentatives	11%	18%	20%	14%	12%	29%	23%	9%	8%	13%	23%	19%	9%	16%	19%	18%
% accouchements/ grossesse	87%	70%	82%	65%	81%	100%	74%	70%	80%	80%	77%	88%	71%	57%	69%	81%
Enfants nés vivants	34	7	136	15	28	11	146	8	17	10	162	22	25	4	177	13
Autoconservations au 31/12 de l'année																
Patients	37 804				34 803				39 450				40 051			
Paillettes	746 461				791 761				849 320				834 091			

⁵ Concernant les spermatozoïdes, les données collectées à partir des rapports annuels d'activité des centres sont à interpréter avec prudence. Certaines de ces données incluent des congélations réalisées en cours de prise en charge en AMP et conservées au décours de celle-ci, du fait de la frontière ténue entre la conservation au long cours avant traitement potentiellement stérilisant et la conservation du fait du risque d'altération de la fertilité.

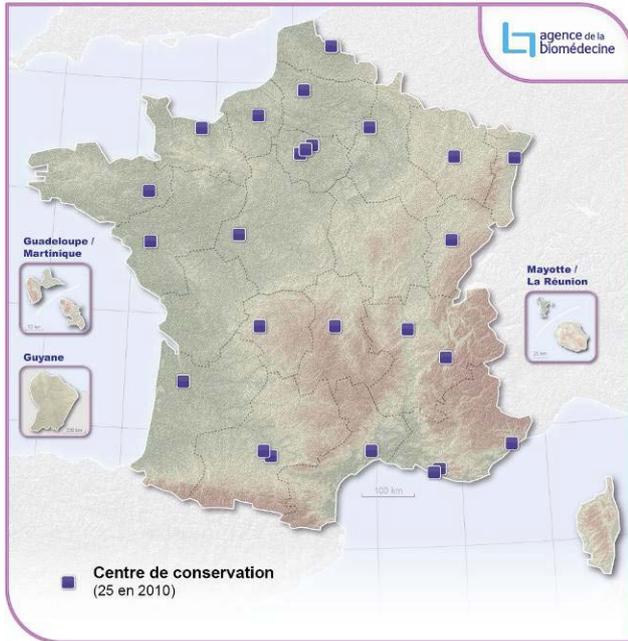
La réutilisation en 2010 des spermatozoïdes ayant été autoconservés des années auparavant en vue de préserver la fertilité, a permis la réalisation de 1 147 cycles d'AMP et 219 enfants en sont nés.

Au cours de l'année 2010, 235 nouvelles autoconservations d'ovaires ou de fragments ovariens ont été effectuées, ce qui porte à 1 296 le nombre total de ces autoconservations pour des enfants ou jeunes filles avant leur exposition à des traitements potentiellement stérilisants, depuis la mise en place de cette activité dans les centres impliqués.

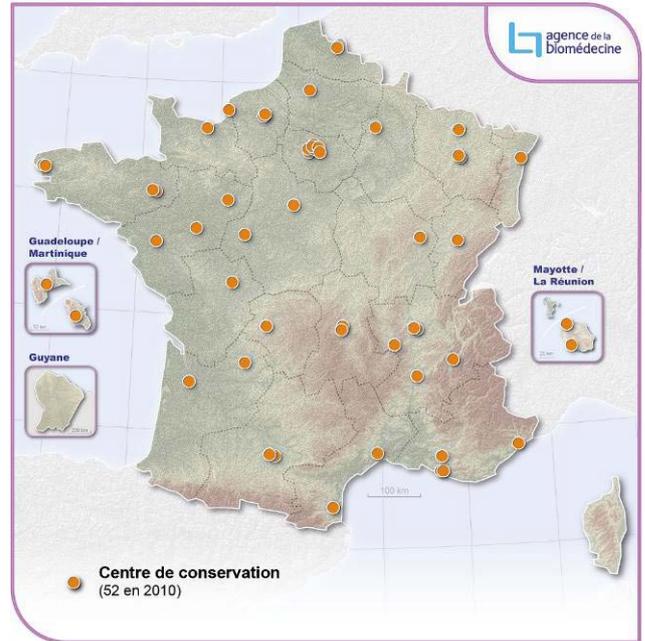
CONSERVATION DES TISSUS OVARIENS ET RÉUTILISATION				
	2007	2008	2009	2010
Nouvelles autoconservations	145	155	224	235
Décongélation en vue de greffe				
Patientes	5	9	7	4
Tentatives d'AMP	4	7	7	4
Greffes réalisées	5	6	1	4
Enfants nés vivants	0	1	1	0
Autoconservations au 31/12 : Patients	661	773	1 006	1 296

Répartition sur le territoire national des établissements ayant assuré en 2010 une activité de conservation à usage autologue des spermatozoïdes et des tissus ovariens

**Les centres de conservation autologue de
tissus ovariens en 2010**



**Les centres de conservation autologue de
spermatozoïdes en 2010**



Fiche concernant les problèmes hormonaux et la fertilité

élaborée par le Comité suivi à long terme de la Société française des cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent

(Fiche disponible sur le site de la SCFE :

http://sfce1.sfpediatrie.com/fileadmin/sfp/sfce/Fiches_patients_suivi/Hormones_et_fertilite.pdf)

QUELLE EST LA SURVEILLANCE MÉDICALE RECOMMANDÉE ?

Selon le type de cancer et les traitements reçus, une surveillance médicale adaptée sera proposée. Elle comportera une évaluation de la croissance et du développement pubertaire. Des examens sanguins et urinaires pourront être réalisés.

Le plus souvent, un dysfonctionnement hormonal est dépisté lors d'un examen de surveillance sans qu'aucun symptôme ne soit ressenti.

Une prise en charge spécialisée peut être nécessaire auprès d'un médecin spécialiste : endocrinologue, gynécologue, urologue ou équipe de procréation médicalement assistée.

Un traitement hormonal substitutif permet de compenser les déficits. Les méthodes de procréation médicalement assistées évoluent vite mais il est important de consulter précocement en cas de désir de maternité ou de paternité pour évaluer précisément la fertilité et les différentes alternatives.

AUTRES SOURCES D'INFORMATION DISPONIBLES :

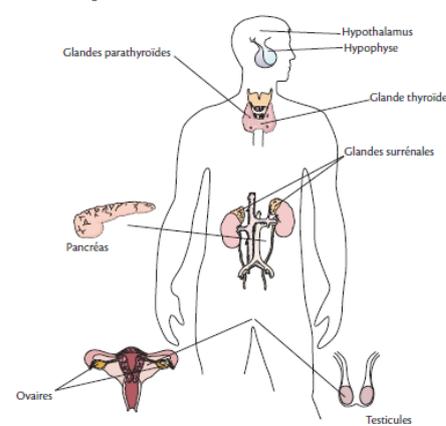
www.survivorshipguidelines.org
www.jsforum.net
www.sfce.org
www.s fendocrino.org



Rédigé par le comité suivi à long terme de la SFCE, validé par la SFEDP (Société Française d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatrique) et par Jeunes Solidarité Cancer.
 Date de publication : 15/04/2011

LES HORMONES, LA FERTILITÉ

Le traitement des cancers durant l'enfance ou l'adolescence peut dans certains cas entraîner des complications sur le système hormonal ou la fertilité, parfois même de nombreuses années après la guérison. Cette fiche décrit les principales complications connues, les signes qui doivent amener à consulter et les mesures de prévention possibles.



RÔLE DU SYSTÈME HORMONAL

Le système hormonal est formé par l'ensemble des « glandes endocrines », organes chargés de produire des hormones.

Les hormones diffusent dans l'organisme par voie sanguine et participent à la régulation de nombreuses fonctions telles que la température, le transit intestinal, la tension artérielle, la soif, l'appétit, la croissance, le développement des caractères sexuels, la fertilité.

Le système hormonal comporte la **glande thyroïde**, les **glandes parathyroïdes**, les **glandes surrénales**, le **pancréas**, les **ovaires** ou les **testicules**. Ces glandes sont sous la commande d'autres glandes situées au niveau du cerveau (**hypothalamus** et **hypophyse**).

La puberté correspond au processus de transformation du corps qui lui permet d'achever sa croissance, d'acquies les caractères sexuels propres à son sexe et la possibilité de se reproduire (fertilité).

Plusieurs glandes et hormones interviennent dans cette fonction :

- les gonades (ovaires chez la fille et testicules chez le garçon), responsables de la sécrétion des hormones sexuelles
- l'hypothalamus et l'hypophyse situées au niveau du cerveau, qui stimulent ou freinent les gonades.

LE FONCTIONNEMENT HORMONAL, LA PUBERTÉ ET LA FERTILITÉ PEUVENT ÊTRE PERTURBÉS SI LE TRAITEMENT A COMPORTÉ :

- une chimiothérapie comportant des alkylants (endoxan par exemple) surtout chez le garçon ou une chimiothérapie à haute dose avec support de cellules souches (autogreffe) ou une allogreffe de moelle quelque soit le sexe,
- une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie au niveau du cerveau, touchant les glandes hypothalamiques et/ou hypophysaires,
- une irradiation corporelle totale,
- une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie touchant les ovaires, l'utérus ou le vagin, chez la fille, les testicules ou la prostate (une autre glande produisant des hormones) chez le garçon.

QUELS SONT LES COMPLICATIONS CONNUES ET LES SIGNES QUI PEUVENT ALERTE ?

Le plus souvent, il s'agit d'une insuffisance de fabrication d'hormones, appelée déficit qui peut-être plus ou moins sévère. Plus rarement il existe un excès de production d'hormones.

Il n'existe pas toujours des symptômes. Quand ils existent, ils sont variables selon l'hormone en cause. Il peut s'agir d'un ralentissement de la croissance, d'une prise de poids importante, d'une fatigue excessive, d'une soif intense. Les anomalies de la puberté se manifestent par un retard de croissance associé chez les filles à un défaut de développement des seins et à une absence de règles (aménorrhée) et chez le garçon un retard de développement des caractères sexuels (pilosité, mue de la voix, développement des organes génitaux). Parfois au contraire, les signes de puberté peuvent se développer trop en avance.

Plus tard peuvent survenir des troubles de la fertilité : difficultés à obtenir une grossesse, ou à la mener à son terme chez la femme, impossibilité à concevoir des enfants, chez l'homme. Lorsqu'une grossesse survient, il peut exister un risque accru de fausses couches spontanées et d'accouchements prématurés, en particulier lorsqu'une radiothérapie a été effectuée au niveau pelvien. Par contre, il n'existe pas de risque particulier d'anomalies congénitales des enfants à naître.

Chez la femme, une disparition des règles ou la survenue de bouffées de chaleur peuvent évoquer une ménopause précoce responsable d'infertilité.

Liste des programmes financés dans le cadre des appels d'offres de l'Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine a, entre autres missions, la promotion de la recherche dans ses domaines de compétences. Dans le domaine de la procréation, cette mission est essentiellement menée à bien au travers de l'appel d'offres recherche « assistance médicale à la procréation, diagnostic prénatal et diagnostic génétique », créé en 2005 et qui a permis de soutenir 111 projets en 7 éditions.

Parmi les projets soutenus par l'Agence, un certain nombre concerne la thématique de la préservation de la fertilité. Il s'agit en effet de projets d'excellente qualité concernant une préoccupation majeure. L'Agence considère important de soutenir des recherches visant à améliorer l'état des connaissances ainsi qu'à la mettre au point ou à développer de nouvelles méthodes et pratiques dans un domaine en constante évolution.

agence de la biomédecine

APPEL D'OFFRES 2013 AMP, diagnostic prénatal et diagnostic génétique

L'une des missions de l'Agence de la biomédecine est la promotion de la recherche médicale et scientifique dans ses domaines de compétence (article L. 1413-3-3° du code de la santé publique). Le budget voté par son conseil d'administration intègre des crédits spécifiquement destinés au financement d'études et de projets de recherche.

Thèmes de recherche :

- 1 Sciences humaines, économiques et sociales, santé publique, épidémiologie et/ou éthique
- 2 Sécurité et qualité des pratiques en matière d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic prénatal et préimplantatoire, et de génétique
- 3 Amélioration des méthodes et techniques en matière d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic prénatal et préimplantatoire, et de génétique (*)
- 4 Qualité des gamètes
- 5 Préservation de la fertilité

(*) L'appel d'offres n'est pas ouvert aux projets de diagnostic des mutations somatiques ni aux projets de génétique visant à étudier la physiopathologie d'une affection.

Mise en œuvre de l'appel d'offres

1 PROJETS PRIS EN CONSIDÉRATION <ul style="list-style-type: none">• Projet d'une durée maximale de deux ans, d'un montant maximal alloué de 50 000 € TTC ;• Un seul projet par porteur : l'appel d'offres est ouvert aux institutions publiques ou privées ;• Un projet de recherche ayant fait ou devant faire l'objet d'une autorisation de l'Agence de la biomédecine dans le cadre de la recherche sur les cellules souches embryonnaires ou l'embryon humain, ou des études sur l'embryon humain, ne pourra être pris en compte.	3 DEMANDE ET DÉPÔT DES DOSSIERS <p>Les dossiers peuvent être téléchargés sur le site www.agence-biomedecine.fr.</p> <p>Le dossier complet est à renvoyer par email à l'adresse suivante : AOR_greffes@biomedecine.fr avant le 13 décembre 2012 à 17h. La fiche administrative comportant la signature du représentant légal peut être envoyée par fax (01 55 53 64 51).</p>
2 ÉVALUATION DES PROJETS <p>L'évaluation de chaque projet est réalisée par deux experts indépendants, sous contrôle du comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine. Il est indispensable que la répartition de la subvention demandée soit par faitement détaillée et explicitée.</p>	

Parallèlement à cet appel d'offres, l'Agence de la biomédecine ouvre deux autres appels d'offre :
• RECHERCHE ET GREFFE • & • REIN •

DOSSIERS À TÉLÉCHARGER ET INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES SUR LES AUTRES APPELS D'OFFRES :
www.agence-biomedecine.fr, site des professionnels, rubrique « Activités - Recherche », onglet « Appel d'offres recherche et Greffe » ou « Appel d'offre recherche REIN »

Depuis 2007, 10 projets concernant la préservation de la fertilité ont été soutenus par l'Agence. Il s'agit des projets suivants :

Année	Chercheur	Sujet de recherche
2007	POIROT Catherine	Autogreffe de cortex ovarien chez la femme : organisation de la prise en charge, faisabilité, évaluation des pratiques
2007	LORNAGE Jacqueline	Préservation du capital ovocytaire, survie d'une greffe, vitrification d'ovaires entiers
2008	SAUVAT Frédérique	Greffe d'ovaire non pubère chez la brebis : étude de l'induction de la puberté, fertilité et risque épigénétique dans la descendance
2008	SCHUBERT Benoît	Vitrification des ovocytes : étape préclinique en vue d'une utilisation dans le cadre de la préservation de la fertilité
2008	PLOTTON Ingrid	Préservation de la fertilité à l'adolescence dans les troubles de la spermatogenèse : étude prospective
2009	SALLE Bruno	Préservation de la fertilité : évaluation de 2 protocoles de congélation lente et vitrification d'ovaires humains entiers
2010	BAUDOT Anne	Nouveaux systèmes pour la cryopréservation d'ovocytes par congélation ou par vitrification
2010	GAUTHIER Tristan	Allogreffe utérine chez la brebis
2010	ROUX Christophe	Recherche de maladie résiduelle au niveau du tissu ovarien autoconservé en cas de pathologie néoplasique
2011	FANCHIN Renato	Développement de la folliculogenèse in vitro comme alternative thérapeutique pour la préservation de la fertilité féminine

Liste des projets financés dans le cadre du PHRC cancer ou STIC cancer ou appel à projets INCa fertilité et cancer

PHRC

PHRC 2007 : « impact de l'imatinib (glivec) sur la fertilité masculine » J. Mandelbaum, Hôpital Tenon, Paris

PHRC 2007 : “euronet-phl-c1 / first international intergroup study in classical Hodgkin’s lymphoma in children and adolescent”. J. Landmann Parker, Hôpital Trousseau, Paris

PHRC 2008 : « étude prospective estimant la probabilité de trouver des spermatogonies souches au sein du tissu testiculaire après décongélation dans une population de garçons en attente d'une allo- ou autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ». N. Rives, Rouen

PHRC 2010 : « cohorte prospective multicentrique des leucémies de l'enfant et adolescent : déterminants de l'état de santé et de la qualité de vie des patients après traitement d'une leucémie aiguë de l'enfance - lea » P. Auquier, Marseille

AAP INCa :

AAP SHS 2011 : « fecapse 2. Étude longitudinale de l'expérience de femmes atteintes d'un cancer pelvien : impact sur la sexualité et la relation de couple », H. Hoareau, Bordeaux

AAP Recherche translationnelle 2012 : « recherche de maladie résiduelle au niveau du tissu ovarien autoconservé en cas de pathologie néoplasique (étude ovagraft) » P. Saas, Besançon

Protocole ADOFERTICA de préservation spermatique chez le jeune adolescent

Coordinatrice : Dr Myriam DAUDIN

Groupe de recherche en fertilité humaine (EA 3694, Human Fertility Research Group)

Université de Toulouse ; UPS ; TSA 70034, 31059 Toulouse, France.

CECOS Midi-Pyrénées, Hôpital Paule de Viguier, 330 avenue de Grande Bretagne

Fédération Française des CECOS.

daudin.m@chu-toulouse.fr Tél : 0033(0)5 67 77 10 45

Depuis 1973, année de la création des CECOS (centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humain), la cryopréservation de sperme avant la mise en route des traitements du cancer est proposée aux adultes ainsi qu'aux adolescents. Pour ce type de soin, la prise en charge de l'adolescent ne va pas de soi. Améliorer la prise en charge des adolescents passe par le préalable de connaître la population reçue dans les CECOS. Aussi, la Fédération française des CECOS a voulu dresser le bilan de la faisabilité de la préservation spermatique des moins de 21 ans adressés dans les centres, depuis leur création jusqu'en 2007.

L'étude ADOPREFERTICA, financée par la Ligue nationale contre le cancer, répond aux principales questions de la faisabilité des recueils de sperme, de la faisabilité de la congélation sur 34 ans de pratiques et sur quasiment l'ensemble du territoire national. Ainsi, 4 345 adolescents (de 11,6 à 20,9 ans), ont été accueillis dans les centres pour préserver leur fertilité. 4 314 (99,3 %) ont tenté de réaliser au moins un recueil de sperme par masturbation. La pratique de la masturbation a été un succès pour 4 004 adolescents (92,8 %). Une cryopréservation de sperme a été possible pour 3 616 d'entre eux (83,2 %). Pour de rares patients, la cryopréservation a été réalisée : i) à partir de sperme obtenu par électroéjaculation endorectale; ii) à partir de spermatozoïdes obtenus par recueils d'urines; iii) à partir de spermatozoïdes obtenus après extraction mécanique de pulpe testiculaire. L'obtention de sperme par masturbation est possible dès 12 ans et la réussite du recueil est croissante avec l'âge ($p < 0,001$). Il en est de même pour la cryopréservation du sperme obtenu. Les valeurs moyennes des paramètres spermatiques : volume, nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat, mobilité, vitalité, augmentent avec l'âge. La qualité des paillettes conservées est compatible avec les techniques d'assistance médicale à la procréation. Il est mis en évidence une variabilité dans la prise en charge des moins de 15 ans, selon les centres, faisant poser la question de la qualité de l'information donnée.

Il sera discuté du contexte actuel de l'autoconservation. Une proposition de prise en charge, reposant sur le contexte structuré de l'accueil spécifique au jeune adolescent et à ses parents ou tuteurs, sera discutée.

Protocole national de cryopréservation de tissu testiculaire chez le garçon prépubère

Le PHRC national de cryopréservation de tissu testiculaire chez le garçon prépubère, dont la coordinatrice est le Pr Nathalie Rives, vise à optimiser la stratégie et l'efficacité du prélèvement de tissu testiculaire chez le garçon prépubère. Le projet réunit 15 centres biologiques (dont 14 CECOS) et leurs correspondants onco-hématologues pédiatres. Il s'agit d'une étude pilote, prospective et pluridisciplinaire, réalisée à partir d'une population de 133 garçons, âgés de 2 à 16 ans, atteints d'un cancer, avant préparation pour allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'utilisation ultérieure du tissu conservé à des fins de reproduction dépend de la présence de cellules fonctionnelles dans le tissu décongelé. Ainsi, le projet prévoit sur chacun des fragments testiculaires prélevés et congelés, la quantification des cellules germinales par histologie conventionnelle et immunomarquage, ainsi qu'une évaluation de leur capacité à proliférer *in vitro* et *in vivo* par culture de tubes séminifères et xénogreffe chez la souris immunodéficiente. L'évaluation de la fonction de stéroïdogénèse des cellules de Leydig (production de testostérone *in vitro* et *in vivo*) viendra compléter ces analyses. Ces analyses seront interprétées en tenant compte des traitements antiméiotiques déjà reçus (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Ainsi, cette étude pourrait conduire à des recommandations portant sur l'indication et le moment du prélèvement testiculaire dans le parcours du patient, tenant compte des thérapeutiques envisagées, mais aussi de la probabilité d'une intensification thérapeutique secondaire lorsque le type histologique du cancer et son stade au moment du diagnostic le laissent présager.

Protocole financé par la Ligue nationale contre le cancer

L'objectif général de ce protocole est d'étudier la fonction ovarienne des patientes de moins de 25 ans ayant bénéficié d'une cryoconservation de cortex ovarien.

Trois groupes sont étudiés. Les patientes qui étaient postpubères au moment de la conservation d'ovaire pour le premier groupe. Le deuxième groupe est formé par les patientes qui étaient prépubères lors de la conservation d'ovaire et qui le sont toujours. Un troisième groupe est constitué des patientes qui étaient prépubères au moment de la conservation et qui sont en postpuberté au moment de l'étude.

La fonction ovarienne sera classée selon la profondeur de son altération, en insuffisance ovarienne définitive, débutante ou en absence d'atteinte ovarienne observée.

Pour les patientes prépubères au moment du traitement, la mise en place spontanée de la puberté sera le critère de jugement principal de la fonction ovarienne.

L'objectif secondaire a été, dans le cadre de l'évaluation des pratiques, de recentrer les indications de la conservation ovarienne en fonction de l'activité ovarienne résiduelle, de l'âge des patientes, des traitements et d'établir ainsi des recommandations selon le risque estimé des traitements.

Protocole CAROLÉLISA

Il s'agit d'un protocole mis en place à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière par le Pr Catherine Poirot en 2007, avec le soutien de l'Agence de la biomédecine.

Le protocole a pour objectif de restaurer la fertilité des patientes par autogreffe de cortex ovarien et ainsi d'évaluer la faisabilité, l'efficacité et l'innocuité de l'autogreffe de cortex ovarien chez la femme.

Sur le plan pratique, le protocole vise à estimer le nombre de fragments ovariens nécessaires pour restaurer une fertilité en fonction du nombre de follicules présents dans ces fragments, et, en cas de fécondation in vitro, à évaluer la qualité des ovocytes provenant du greffon et des embryons obtenus.

Plateforme régionale ONCO PACA et Corse

La Plateforme Cancer & Fertilité du Réseau Régional de Cancérologie ONCOPACA-Corse a été lancée le 29 mai 2012. L'information a été diffusée à l'ensemble des établissements et des professionnels dont l'activité est liée à la cancérologie, notamment les coordonnateurs et participants aux RCP, les équipes d'annonce et de soins de support, et les consultations d'oncofertilité de proximité.



Les objectifs de la plateforme régionale

INFORMER LES PROFESSIONNELS ET LES PATIENTS, grâce à :

- ▶ Un portail Internet dédié, qui permet à tous, public et professionnels, de consulter les différentes informations concernant la préservation de la fertilité en oncologie (les techniques, la prise en charge, le suivi, les référentiels...).
- ▶ Des affiches d'information pour les patients proposées aux établissements/aux professionnels pour les salles de consultations.
- ▶ Des interventions lors de colloques et des propositions de réunions d'information auprès des établissements/des professionnels de la région.

FACILITER ET COORDONNER LA PRISE EN CHARGE de la préservation de la fertilité des patients atteints de cancer

Un numéro d'appel unique le 0811 711 112 vers les consultations de préservation de la fertilité des CHU, et une messagerie dédiée

Une fiche de liaison « Cancer & Fertilité » assurant les échanges d'informations entre les équipes d'oncologie et de préservation de la fertilité

Des cartes mémo et stickers autocollants.

Information Patient

Cancer & Fertilité

Parce qu'aujourd'hui les possibilités de guérir d'un cancer s'améliorent, il est parfois possible d'envisager un projet parental après la maladie. Il faut cependant tenir compte des risques de stérilité liés à certains traitements du cancer.

Votre médecin cancérologue est votre premier interlocuteur pour **mieux vous informer avant le début du traitement.**

Une **préservation de votre fertilité** peut être envisagée si votre traitement le justifie, et si vous le souhaitez. Votre médecin vous orientera alors vers un centre agréé pour une **consultation spécialisée de préservation de la fertilité.**

- ▶ Si vous êtes un homme et dans la mesure du possible, l'autoconservation de sperme est une technique simple qui permet la conservation de vos spermatozoïdes pendant de nombreuses années.
- ▶ Si vous êtes une femme, les possibilités de préservation de votre fertilité seront discutées par une équipe de spécialistes, en lien avec votre médecin afin de vous proposer une prise en charge adaptée, **si la situation le permet.**

Pour les patients qui envisagent un projet parental alors qu'ils ne peuvent bénéficier d'une prise en charge de préservation de la fertilité, des alternatives pourront être proposées après le traitement.

N'hésitez pas à en parler avec votre médecin.

Pour en savoir plus : www.oncopaca.org/oncofertile

ONCO PACA

« Cancer & Fertilité » est une initiative pilotée du Réseau Régional de Cancérologie OncoPACA-Corse soutenue par les Agences Régionales de Santé PACA et Corse, en collaboration avec les CHU de Marseille (Hôpital La Conception) et de Nice (Hôpital L'Archet II) (établissements membres du réseau - centres agréés pour la préservation de la fertilité des patients atteints de cancer).

Préservation de la fertilité en oncologie : bilan des pratiques en régions PACA-Corse

L. Préaubert ^a, P. Poggi^b, M. Pibarot ^b, J. Delotte^c, E. Thibault ^c, J. Saias-Magnan^d, B. Courbière ^a

^a Pôle de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction, Assistance Publique- Hôpitaux de Marseille, Marseille.

^b Réseau Régional de Cancérologie ONCOPACA-Corse Hôpitaux Sud, 270 Bd Ste Marguerite, 13009 Marseille

^c Service de Gynécologie- Obstétrique Reproduction et Médecine Fœtale, CHU de Nice, Hôpital Archet 2, 151, route St Antoine de Ginestière 06200 Nice

^d CECOS, CHU La Conception, 147, boulevard Baille 13385 Marseille

Introduction. - L'amélioration globale du pronostic des patients et l'impulsion apportée par les deux Plans cancer ont conduit à une meilleure prise en compte de la qualité de vie après cancer. La préservation de la fertilité en est un thème essentiel. La réglementation prévoit d'offrir aux patients devant recevoir un traitement potentiellement stérilisant la possibilité de mener à bien le moment venu un projet parental adapté à leurs attentes.

L'objectif de ce travail était d'évaluer les représentations et pratiques des médecins participant à la prise en charge des patients atteints de cancer en région PACA- Corse concernant l'oncofertilité, avant la mise d'une plateforme régionale dédiée à l'oncofertilité.

Patients et méthode. - Enquête réalisée entre janvier et avril 2012 auprès des médecins en régions PACA-Corse par questionnaire anonyme distribué par les médecins coordinateurs lors des réunions de concertation pluridisciplinaire en cancérologie (RCP).

Résultats. - 225 questionnaires ont été analysés. Parmi les médecins interrogés, 54 % n'avaient envoyé aucun patient en consultation d'oncofertilité au cours des six mois précédents (n = 120).

Concernant leurs connaissances sur les techniques/indications de préservation de la fertilité, les notes moyennes que les médecins s'attribuaient étaient de 3,7 sur 10 pour la femme, 5/10 pour l'homme et 1,3/10 pour l'enfant.

D'autre part, 33 % des médecins (n = 68) déclaraient avoir des difficultés à adresser leurs patient(e)s en consultation d'oncofertilité, principalement par manque d'information sur les techniques et indications de préservation de la fertilité : 58 % (n = 39).

Conclusion. - Cette enquête a permis de faire un état des lieux des pratiques en région PACA-Corse concernant l'oncofertilité, et met en évidence un réel besoin d'information des médecins. Dans ce contexte, le Réseau régional de cancérologie, en lien avec les centres partenaires, a mis en place une plateforme régionale « Cancer & Fertilité », afin de faciliter l'accès à la préservation de la fertilité avant traitement oncologique pour tous les patients concernés (adultes, adolescents et enfants des deux sexes), quel que soit leur lieu de prise en charge.

Ce dispositif comporte un site internet (<http://www.oncopaca.org/fr/oncofertilite>), un numéro régional unique, une fiche de liaison destinée aux oncologues et des affiches d'information destinées aux patients. Une évaluation portant sur des indicateurs d'activité de la plateforme et sur la satisfaction des professionnels sera réalisée à distance.

CANCER et REPRODUCTION : Enjeux 2010-2015

Fédération Française des CECOS

Les questions des effets secondaires et de la qualité de vie des patients après traitement anticancéreux sont aujourd'hui des préoccupations majeures. Malheureusement, les atteintes de la fonction de reproduction n'étaient pas clairement affichées dans les objectifs du précédent Plan cancer ce qui fut la raison de la première prise de contact en 2004 entre la Fédération française des CECOS et l'Institut national du cancer. Elles constituent néanmoins des inquiétudes importantes pour beaucoup des patients lors de la mise en place des traitements anticancéreux, et souvent par la suite, à distance de ces traitements, lorsque la question se pose pour eux de trouver l'interlocuteur pouvant les aider dans ce domaine.

La préservation de la fertilité dans le cadre du cancer s'inscrit parfaitement dans la loi relative à la bioéthique adoptée le 6 août 2004 qui reconnaît expressément cette activité dans le Code de la santé publique : « Art. L. 2141-11. – *En vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale, avec son consentement et, le cas échéant, celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur lorsque l'intéressé mineur ou majeur fait l'objet d'une mesure de tutelle, lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée.* ».

La congélation des gamètes mâles, avant traitement à risque, est une activité bien identifiée, bien que, de nos jours encore quelques patients peuvent ne pas se voir proposer cette option. La congélation de tissus germinaux est une activité qui actuellement est en plein essor (une nécessité pour la femme et l'enfant désirant préserver leur fertilité avant traitement de haute toxicité) ; même si, les congélations des tissus germinaux et des ovocytes ne correspondent pas encore actuellement à des actes de biologie entièrement codifiés et validés, les progrès réalisés ces dernières années dans la cryopréservation du tissu germinale avaient pourtant amené le journal *The Lancet* à définir, en 2005, cette activité comme une « discipline émergente ».

La promotion de tous les aspects du thème « cancer et reproduction », conjointement auprès des équipes de cancérologie et auprès des équipes de médecine de la reproduction est l'un des buts de la présente démarche.

Les enjeux des prochaines années dans le domaine de la préservation de la fertilité et le suivi des patients après traitement anticancéreux peuvent être regroupés en quatre thèmes :

- ▶ les possibilités d'accès pour le patient aux moyens de cette préservation ;
- ▶ l'organisation des plateformes médico-techniques adaptées aux besoins ;
- ▶ l'organisation de la prise en charge et du suivi multidisciplinaires des patients en pré et post-traitement ;
- ▶ la recherche fondamentale, translationnelle et biomédicale.

I) Favoriser l'accès à une prise en charge pluridisciplinaire compétente

A) État des lieux :

Le premier objectif doit viser à une meilleure connaissance de l'existant en matière de prise en charge des adultes, des adolescents et maintenant des enfants. Il semble indispensable d'assurer un continuum dans cette prise en charge des altérations de la fonction de reproduction de l'enfance à l'âge adulte dans le contexte de traitement du cancer.

1) Autoconservation de gamètes :

Chez l'adulte masculin les conditions de prise en charge se sont nettement améliorées ces deux dernières décennies (le nombre d'hommes ayant pu faire une cryopréservation de sperme a été multiplié par quatre entre 1990 et 2000) et notamment ces dernières années grâce aux moyens qui ont été alloués aux CECOS par l'INCa. Près de 3 000 patients confient annuellement leurs gamètes aux CECOS avant un traitement potentiellement stérilisant, et plus de 50 000 l'ont fait depuis qu'ils proposent cette possibilité. 35 000 patients disposaient en France de gamètes autoconservés au 31/12/2006 (Bilan Agence de la biomédecine)

Chez l'adolescent l'autoconservation est possible. Sa faisabilité va dépendre de la maturité physiologique et psychique de l'adolescent, mais également de la qualité de l'information (personnel spécifiquement formé) qui lui aura été apportée ainsi que des modalités de l'accueil qui lui sera fait dans le centre réalisant l'autoconservation.

2) Conservation de tissus germinaux, ovariens ou testiculaires

Débutés en 1995 dans le cadre d'un protocole de recherche, le nombre annuel de prélèvements ovariens (enfant ou adulte jeune) avant traitement à risque était déjà de plus de 100 en 2006. Plusieurs centres en France proposent aux patients cette préservation qui est un pari sur l'avenir. Actuellement, les parents et/ou les patients sont informés du caractère aléatoire d'une éventuelle utilisation, bien que quelques grossesses aient déjà pu être rapportées après greffe de fragments ovariens. Les perspectives sont toutefois très encourageantes.

Dans le sexe masculin, le prélèvement de tissu germinal testiculaire en vue de l'extraction de spermatozoïdes se pratique dans un certain nombre de centres chez l'adulte. En revanche, la congélation du tissu germinal testiculaire, pour l'enfant ou l'adolescent, n'est en développement que dans de rares centres motivés. Un PHRC national dans le champ du cancer (coordonnateur : Pr Nathalie Rives, Fédération des CECOS) débute afin d'étudier les effets des traitements sur le tissu germinal testiculaire obtenu lors des conservations réalisées chez l'enfant devant avoir une intensification thérapeutique ou un traitement de conditionnement avant auto ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Organiser les moyens d'une telle préservation avant traitement à haute toxicité pour la spermatogenèse comme cela a débuté dans d'autres pays est pour nous un objectif affiché.

B) Information des patients

Une enquête récente réalisée auprès de 18 CECOS a ainsi montré qu'en moyenne 10 % des autoconservations étaient réalisées chez des hommes de moins de 18 ans (Dr J. M. Kunstmann, Fédération des CECOS, 2004) mais avec des extrêmes de 1 à 29 % suivant les centres. Les disparités régionales de prise en charge entrevues pour cette population d'âge sont vraisemblablement pour une part dépendantes de l'information des équipes et des patients et bien sûr des difficultés réelles d'aborder cette question dans cette tranche d'âge.

Un projet multicentrique débutant, retenu dans le cadre de l'appel d'offres « Adolescent et Cancer » de la Ligue nationale contre le cancer (coordinateur : Dr M. Daudin, CECOS de Toulouse, 23 CECOS impliqués) a pour objectif, par l'analyse rétrospective de près de 4 000 dossiers colligés depuis 1975, d'une part l'étude de la faisabilité de l'autoconservation de sperme chez les adolescents et jeunes adultes (12-21 ans) et d'autre part, la recherche des facteurs prédictifs de l'efficacité de la prise en charge afin de proposer par la suite d'éventuelles attitudes correctives.

Un objectif à court terme devrait être le développement et la production d'instruments d'information adaptés et accessibles à tous les patients potentiellement concernés.

C) Bonnes Pratiques

Dans le même ordre d'idée et avec le même objectif, une meilleure formation du personnel des Unités de cancérologie, une harmonisation des pratiques et le développement de bonnes pratiques cliniques en matière d'autoconservation de gamètes et tissus germinaux devraient rapidement contribuer à l'amélioration des prises en charge. La France est relativement en retard dans ce domaine comparativement à d'autres pays.

II) Organiser au niveau régional et national les plateaux de cryobiologie dédiés à la reproduction

D) Mise à niveau des plateaux techniques de cryobiologie

Les plateaux de cryobiologie susceptibles de conserver des échantillons de gamètes ou tissus germinaux à **très long terme**, dans les meilleures conditions de qualité, sécurité, traçabilité et pérennité imposent actuellement des investissements matériels et informatiques de plus en plus conséquents et une formation du personnel adaptée et évolutive en fonction des exigences réglementaires.

Il apparaît important de les identifier afin que puisse être soutenue leur mise à niveau sur le plan technique et sur le plan des personnels.

Cette précaution est paradoxalement d'autant plus d'actualité que les pratiques d'autoconservation à usage autologue de gamètes et tissus germinaux ont été intégrées au cadre réglementaire de l'AMP par la Loi de bioéthique de 2004, et font depuis peu l'objet d'agrèments des praticiens et d'autorisations des établissements qui dans les faits ne distinguent pas l'engagement de

conservation à court terme qui caractérise les conservations participant aux protocoles d'AMP de l'engagement de dix, vingt ans ou plus que peut nécessiter la prise en charge d'un jeune patient avant traitement potentiellement stérilisant.

La répartition des moyens nécessaires, sur le territoire national, maillage sans saupoudrage avec pour objectif une organisation en réseau devrait permettre, tout en favorisant au mieux l'accès du patient aux soins, de gagner aussi en qualité scientifique et médicale.

B) Développement des compétences en thérapies cellulaires et tissulaires

S'appuyant sur les résultats de la recherche scientifique dans ce domaine, les mêmes plateaux devront développer à moyen terme des différenciations dans les domaines de compétence des thérapies cellulaires et tissulaires pour répondre aux besoins de réutilisation des matériels biologiques préservés que ce soit sous la forme de transplantations ou sous des formes variées de maturation in vitro.

Cela fait bien entendu appel à une très haute technicité et à un savoir-faire spécialisé. Des formations et des recrutements dans cet objectif devront être programmés.

III) Organisation de l'environnement médical pluridisciplinaire nécessaire à la prise en charge des patients en amont et en aval des conservations cellulaires ou tissulaires

L'autoconservation préventive ne peut être conçue comme un simple geste technique ; elle suppose un accompagnement pluridisciplinaire, y compris psychologique, adapté à l'âge et au sexe du patient ; cet accompagnement doit reposer sur une équipe constituée et identifiée, rassemblant toutes les compétences requises.

Tant chez l'homme que chez la femme des problèmes de procréation et de sexualité peuvent survenir après les traitements. Les mêmes équipes pluridisciplinaires qui prennent en charge la préservation de la fertilité avant les traitements doivent pouvoir recevoir les patient(e)s afin de prendre en charge les déficits éventuels des fonctions endocrines et de reproduction, et les conseiller quant à leur possibilité d'envisager une procréation, soit dans les conditions naturelles, soit par recours, dans des conditions techniques à expliquer, aux gamètes ou tissus germinaux dont la conservation avait été réalisée.

Actuellement, souvent les patients ayant des problèmes cherchent à qui s'adresser. L'amélioration de leur qualité de vie gagnerait à des consultations spécifiques multidisciplinaires de suivi, tant en ce qui concerne les fonctions gonadiques que sexuelles. Le fait que les praticiens soient formés à ces prises en charge particulières permettra d'améliorer le service rendu. Par ailleurs, l'existence de ces consultations favorisera également la connaissance des conséquences de ces traitements sur ces fonctions et facilitera les études épidémiologiques.

IV) Favoriser la recherche

Thématiques

1) Réutilisation des tissus germinaux congelés

Au-delà des congélations et des conservations de tissus germinaux, les modalités d'utilisation restent à développer. Il s'agit par exemple de promouvoir le développement de modèles animaux de gamétogenèses (folliculogenèse et spermatogenèse) *in vitro* et de greffes de tissus ou cellules germinaux, préalables nécessaires à une large application humaine.

2) Fertilité après traitement anticancéreux

Dans un projet « Reproduction et Cancer » cancérologues et spécialistes de la reproduction devront réfléchir ensemble à la mise en place d'un suivi de la fonction de reproduction au sein de cohortes existantes ou de nouvelles cohortes de patients qui ont été ou seront traités pour une pathologie cancéreuse.

3) Qualité de la spermatogenèse et du gamète mâle ou de la fonction ovarienne

Les effets délétères des chimiothérapies et radiothérapies sur la production de sperme sont relativement bien connus chez l'adulte. A l'inverse, l'action délétère des traitements anticancéreux sur le patrimoine génétique du gamète mâle est peu documentée chez l'homme. En règle générale, les études concernant les anomalies chromosomiques (structurales ou numériques) portent sur de petites séries et montrent des résultats contradictoires.

Un PHRC national, regroupant 12 équipes, est actuellement en cours au sein de la Fédération des CECOS afin d'évaluer « l'impact des chimiothérapies ou radiothérapies sur le génome du gamète mâle : GAMATOX » (coordinateur : Dr Bujan).

Cependant, les effets délétères des traitements reçus dans l'enfance sur la spermatogenèse ou la folliculogenèse à l'âge adulte sont peu documentés, en dehors des traitements à risque élevé d'infertilité. Des études doivent être menées chez le garçon traité dans l'enfance. Chez la petite fille, l'adolescente et la jeune femme, des études doivent permettre de suivre l'évolution de la fonction ovarienne à distance des thérapeutiques grâce aux nouveaux marqueurs d'évaluation de la fonction ovarienne. Une prévention secondaire de risque d'infertilité pourrait alors être proposée.

B) Moyens

1) Mise en place d'études épidémiologiques

L'organisation efficace des soins et notamment du suivi des patients ouvrira aux équipes d'épidémiologie intéressées par ce domaine des axes de travaux destinés à mieux connaître les effets des traitements sur la fonction de reproduction. L'apparition constante de nouvelles thérapeutiques, dont les implications sur la reproduction humaine ne sont pas forcément connues, rehausse l'intérêt de cette approche.

2) Organisation des collections biologiques

Cet objectif est une retombée attendue d'une optimisation de l'organisation des moyens de la Cryobiologie réservés à la préservation de la fertilité. Les patients ayant demandé la préservation de leurs gamètes n'ont heureusement pas tous la nécessité de les réutiliser et beaucoup d'entre eux sont demandeurs de céder leurs échantillons pour la recherche en enrichissant ainsi des collections documentées.

La Fédération française des CECOS s'est inscrite dans la démarche des CRB (Centre de ressources biologiques). Cinq centres ont obtenu de l'Inserm/ANR un financement pour la mise en place du premier CRB de gamètes « GERMETHEQUE » (coordonnateur : Dr Bujan). Ce CRB a pour perspective et pour vocation de s'étendre à tout centre volontaire travaillant dans ce domaine. Il s'agit d'un projet innovant, sans équivalent sur le territoire, qui demande à être conforté et amplifié et qui pourrait profiter d'un réseau de centre de cryobiologie dédiés, tel que le propose ici la Fédération des CECOS. La collection de gamètes et d'ADN de patients volontaires ayant réalisé une autoconservation avant traitement pour cancer devrait favoriser de nombreuses études dans cette thématique.

3) Promotion les études expérimentales chez l'animal

Les objectifs en sont multiples :

- ▶ améliorer le prélèvement ou l'utilisation des cellules ou tissus germinaux

Par exemple :

- l'isolement de follicules primordiaux à partir des cortex ovariens ;
- l'isolement des cellules souches spermatogénétiques et leur réintroduction dans les tubes séminifères après traitements ;
- ▶ étudier l'effet des traitements mis en œuvre sur les gamètes, par exemple les effets génotoxiques des antimétoproloides.

4) Appels d'offre concertés INCa-Agence de la biomédecine

Compte tenu de l'organisation sanitaire actuelle, c'est notamment de la rencontre de ces deux agences que l'on peut attendre des propositions constructives dans ce domaine.

Le réseau de la Fédération française des CECOS a déjà montré quant à lui, qu'il pouvait servir de support à un certain nombre d'entre eux.

CONCLUSION

La prise en charge des patients ne peut reposer que sur la création ou le renforcement de structures pluridisciplinaires comportant des plateaux performants de cryobiologie permettant une prise en charge permanente au cours de l'année et surtout pérenne dans le temps. Le suivi des patients nécessite des consultations spécialisées adossées à ces plateaux techniques. Une organisation en réseau national devrait permettre de gagner en qualité scientifique et médicale. Les enjeux de la recherche dans ce domaine nous semblent particulièrement importants.

Enfin, l'ensemble du dispositif ne peut être efficient sans un réel effort d'information des patients et des personnels impliqués.

La coopération de l'Institut national du Cancer, de l'Agence de la biomédecine et des professionnels concernés est à regarder comme un facteur déterminant.

Pr. Jean-Luc BRESSON

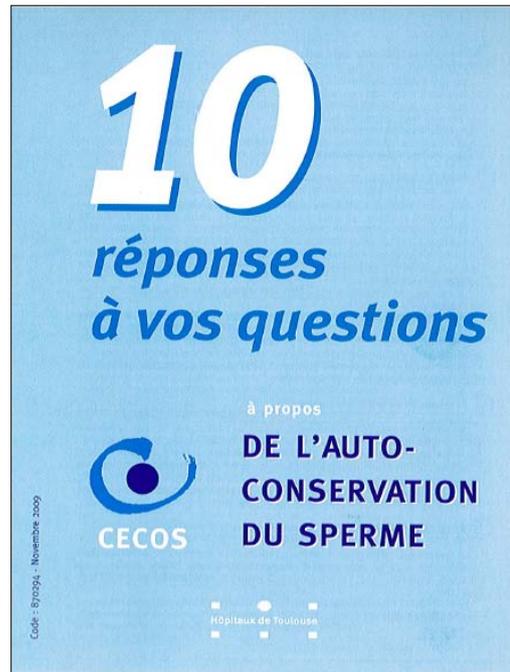
Président de La Fédération française des CECOS

Février 2009

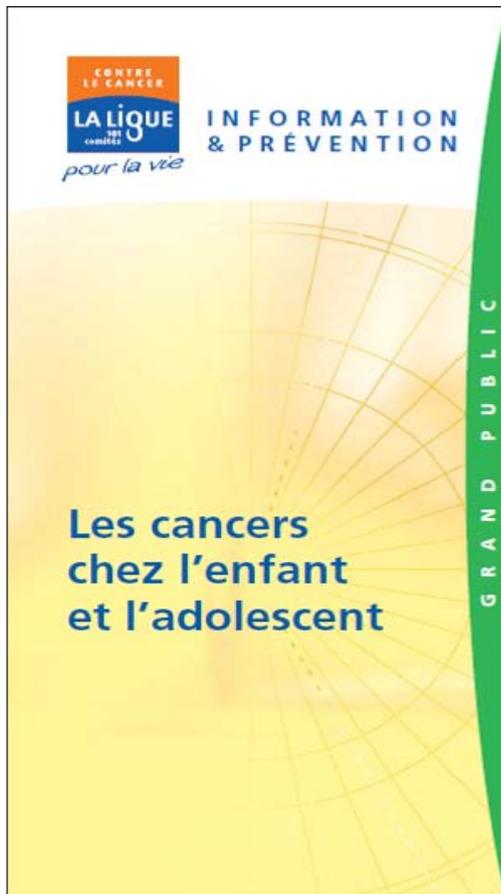
Documents d'information disponibles (liste non exhaustive)



Le CECOS c'est quoi : <http://www.cecros.org/>



10 réponses à vos questions à propos de l'auto-conservation du sperme : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/toulandro/cecros/files/A.C.2006.pdf>

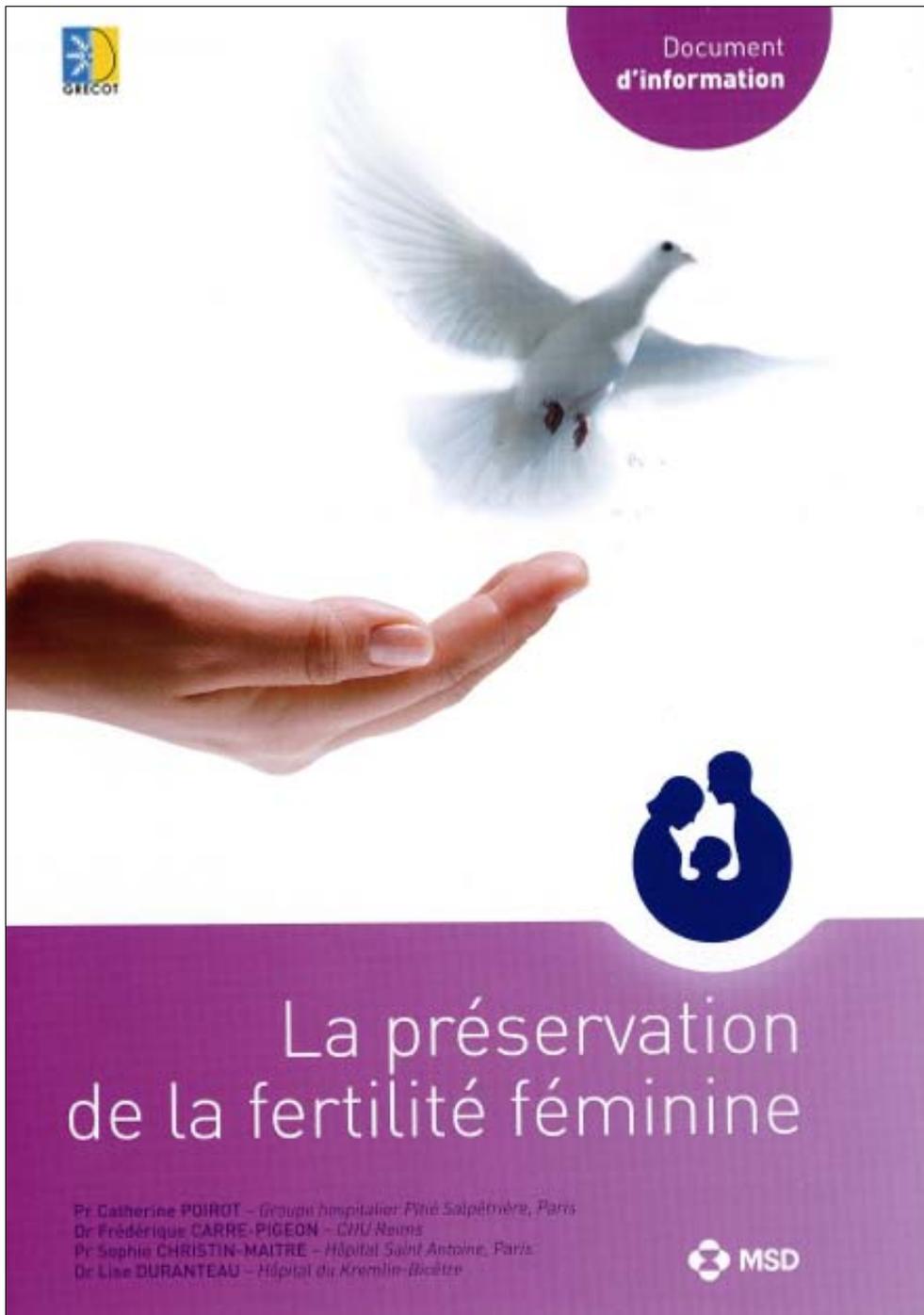


Les cancers chez l'enfant et l'adolescent : <http://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/cancers-enfant-adolescent.pdf>



Être jeune et concerné par le cancer : http://www.jeunes-solidarite-cancer.org/images/telechargements/outils/Guide_social_01_12.pdf

Plaquette d'information élaborée par le GRECOT

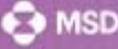


The cover features a white dove in flight above an open hand, symbolizing hope and care. A purple banner at the top right contains the text 'Document d'information'. The bottom section is a solid purple band with white text and a family silhouette icon.

Document d'information

La préservation de la fertilité féminine

Pr. Catherine POIROT – Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris
Dr Frédérique CARRE-PIGEON – CHU Neims
Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE – Hôpital Saint Antoine, Paris
Dr Lise DURANTEAU – Hôpital du Kremlin-Bicêtre

 MSD

Plaquette du CHU Toulouse

PRISE EN CHARGE Féminité

- Croissance et puberté
- Endocrinologie et métabolisme
- Gynécologie
- Désir d'enfant
- Obstétrique
- Sexualité et féminité

Consultations ouvertes aux jeunes filles et femmes jusqu'à 40 ans

Equipe médicale

Coordonneurs :
 Pr Jean PARINAUD
 Pr Olivier PARANT
 Dr Françoise HUGUET
 Dr Carole FAJAU-PREVOT
 Dr Catherine PIENKOWSKI
 Dr Audrey CARTAULT
 Dr Florence TREMOLIERES
 Dr Françoise LORENZINI
 Dr Clémentine COHADE
 Dr Odette MATEU
 Mme Sylvie BOURDET-LOUBERE

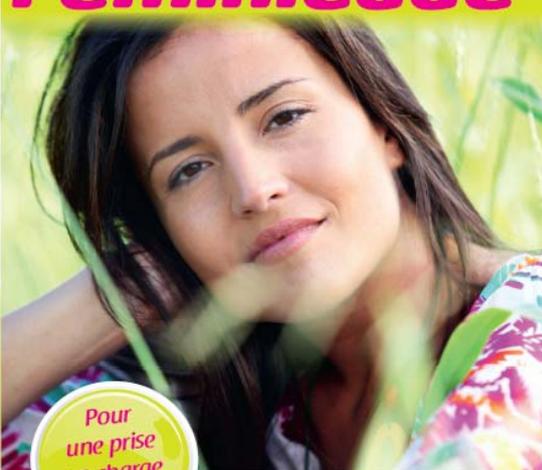
Rendez-vous :
 Tél: 05 67 77 10 02 - Fax : 05 67 77 10 15
 Hôpital Paule de Viguier
 330, avenue de Grande Bretagne
 TSA 70034
 31059 Toulouse cedex 9
 Accès:
 Tramway ligne T1 - station PURPAN
 Bus lignes 66, 45, 64

site internet : www.chu.toulouse.fr
e-mail : feminite@chu.toulouse.fr

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE

Cancer et féminité

Féminité



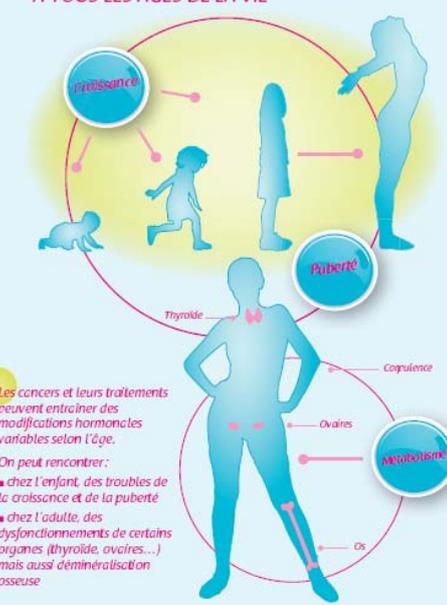
Pour une prise en charge globale

Prise en charge des conséquences du cancer et de ses traitements chez l'adolescente et la femme jeune

Hôpitaux de Toulouse

PRISE EN CHARGE Féminité

CONSÉQUENCES HORMONALES DES CANCERS À TOUS LES ÂGES DE LA VIE



Les cancers et leurs traitements peuvent entraîner des modifications hormonales variables selon l'âge.

On peut rencontrer :

- chez l'enfant, des troubles de la croissance et de la puberté
- chez l'adulte, des dysfonctionnements de certains organes (thyroïde, ovaires...) mais aussi déminéralisation osseuse

PRISE EN CHARGE Féminité

PRISE EN CHARGE SPÉCIFIQUE À TOUT ÂGE DE LA VIE



PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ
Atteinte de la fonction ovarienne nécessitant une prise en charge préventive



PRISE EN CHARGE HORMONALE
Contraception spécifique/ traitement hormonal substitutif
Adaptée au cas par cas



DÉSIR D'ENFANT
Évaluation de la fertilité
Traitement pour la procréation
Conseil obstétrical



SEXUALITÉ ET FÉMINITÉ
Prise en charge de la sexualité et de la féminité

Le site d'information de l'INCa

<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo>

Info patient - Institut National Du Cancer - Windows Internet Explorer fourni par Agence de Biomedecine

http://www.e-cancer.fr/cancerinfo

Info patient - Institut National Du Cancer

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie

Rechercher recherche... OK

Accueil **CANCER INFO** Prévention Dépistage Soins Recherche Les données

Bienvenue sur

CANCER INFO

Toute l'information de référence pour les patients et les proches

En partenariat avec LA LIQUE pour la vie

Stopper l'animation

RESSOURCES UTILES

DES QUESTIONS BESOIN DE SOUTIEN DE CONSEILS ?

APELLEZ CANCER INFO au 0 810 810 821
(prix d'un appel local)
du lundi au vendredi de 9h à 19h
le samedi de 9h à 14h

CLIQUEZ ICI

DES GUIDES D'INFORMATION

CANCER INFO AU TÉLÉPHONE

VIE QUOTIDIENNE

Actualités de la recherche

- » "Recherche sur les cancers : tout s'accélère", un web docu grand public de l'ARC, l'Inserm et l'INCa (04/02/2012)
- » La déclaration du mésothéliome désormais obligatoire (18/01/2012)
- » L'ARC et l'INCa financent un essai clinique évaluant une nouvelle thérapie ciblée dans le lymphome (03/01/2012)

» Toutes les actualités

Accès rapide

- » Je veux des infos sur ma maladie.
- » Je cherche où me faire soigner.

Qui sommes-nous ?

- » Plan cancer 2009-2013
- » Déclarations publiques d'intérêts
- » L'INCa à l'international
- » Formation - Démographie
- » Les appels à projets
- » Publications
- » Les lettres d'information
- » Actualités
- » Extranet
- » Agenda
- » Presse

Les cancers

Ressources utiles

Site web de la fédération des CECOS

<http://www.cecoss.org/>

CECOS

Accueil | Qu'est ce qu'un CECOS | La Fédération | Recherche et Enseignements

Préserver la fertilité
Pour devenir parent plus tard

Menu

- Accueil
- Qu'est ce qu'un CECOS
- Témoignages
- La préservation de la fertilité
- La préservation de la fertilité féminine
- La préservation de la fertilité masculine
- Les dons
- Le don de

Accueil > Qu'est ce qu'un CECOS > La préservation de la fertilité > La préservation de la fertilité féminine

La préservation de la fertilité

Sommaire :

- [Pourquoi préserver la fertilité féminine ?](#)
- [Comment préserver la fertilité féminine ?](#)
- [Qu'est ce que la cryoconservation ovarienne ?](#)
- [A qui s'adresse la cryoconservation ovarienne ?](#)
- [Quelles sont les chances de grossesse après cryoconservation ovarienne ?](#)
- [Qu'est ce que la préservation de la fertilité par fécondation in vitro ? Quelles sont ses chances de grossesse ?](#)
- [A qui s'adresse la préservation de la fertilité par fécondation in vitro ?](#)
- [Qu'est ce que la préservation de la fertilité par conservation des ovocytes ?](#)
- [Quelles sont les chances de grossesse après conservation d'ovocytes ?](#)
- [Qu'est ce que la transposition ovarienne ?](#)

[Pourquoi préserver la fertilité féminine ?](#)

Rechercher

Annuaire

Accéder à l'annuaire des centres

Liens utiles – Sites web

<http://www.agence-biomedecine.fr/>

<http://www.e-cancer.fr/>

<http://www.cecros.org/>

<http://blefco.eu/>

<http://www.asrm.org/>

<http://www.eshre.eu/>

<http://www.jeunes-solidarite-cancer.org/>

<http://www.ligue-cancer.net/>

Procréation et cancer

Avertissement

Cette formation diplômante (DU ou DIU) peut entrer dans le cadre :

- de la formation initiale : les étudiants, internes en cours de formation initiale : tarif T0
- de la formation continue : les personnes engagées dans la vie professionnelle
 - s'inscrivant à titre individuel : tarif TA
 - prises en charge par l'employeur : tarif T1

Responsables : Pr Catherine Poirot – Pr Roger Lacave

Public et prérequis

Médecins, pharmaciens et scientifiques spécialistes en Biologie et Médecine de la Reproduction, Gynécologie-Obstétrique, étudiants des différentes filières de formation dans ce domaine (DES de biologie médicale, gynécologie obstétrique, gynécologie médicale, d'endocrinologie...), et aux étudiants ayant un master 2 professionnel comme celui de la Biologie de la Reproduction.

Oncologues, hématologues souhaitant aborder ce domaine très spécifique de leur activité.

Objectifs

- Traiter des activités faites dans le domaine de la préservation de la fertilité et des différentes problématiques (techniques, éthiques, réglementaires...) qui s'y rattachent.
- Familiariser les praticiens et les étudiants avec ce domaine très pointu de la biologie et de la médecine de la reproduction et leur donner les éléments nécessaires à la réflexion sur les indications, les limites, les conséquences et les réalités actuelles des techniques de préservation de la fertilité.

Contenus

Module 1 : Biologie des cancers et données sur les traitements anticancéreux

Module 2 : Impact du cancer et des traitements sur la fonction de la procréation.

Module 3 : Préservation et restauration de la fertilité.

Module 4 : Débats et questions d'actualité.

Organisation

Durée de la formation : 60 h d'enseignement théorique (deux sessions d'une semaine) et un stage pratique.

Capacité d'accueil : minimum 15 participants.

Calendrier

Novembre 2012 et avril 2013

Contrôle des connaissances

Il se fera sous la forme

- un examen écrit de 1h constitué de questions courtes rédactionnelles, noté sur 20 (coef 2)
- Un Mémoire noté sur 20 (coef 1)

Validation :

Diplôme universitaire

Tarif

Droits universitaires : 255 €

Droits d'enseignement :

T0 : 150 €

TA : 350 €

T1 : 1.500 €

Bibliographie

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinié F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Trétarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hédelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadié M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schwartz C, Bovet M, Chérié-Challine L, Estève J, Remontet L, Velten M. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, 56, 3, 159-75
2. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique Juin 2011. Francim/HCL/IVS/INCa/INSERM
3. Sommelet D, Lacour B, Clavel J. Epidemiology of childhood cancer. *Bull Acad Natl Med* 2003, 187, 4, 711-37
4. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Macé-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schwartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003, 51, 1, 3-30
5. Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, de Lumley L, Demeocq F, Freycon F, Gembara P, Goubin A, Le Gall E, Pillon P, Sommelet D, Tron I, Lacour B. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004, 43(7), 749-57
6. Estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Francim/HCL/IVS/INCa/INSERM
7. La situation du cancer en France en 2011. Institut National du Cancer, collection rapports et synthèses. Octobre 2011
8. Mancini J, Rey D, Préau M, Malavolti L, Moatti JP. Infertility induced by cancer treatment: inappropriate or no information provided to majority of French survivors of cancer. *Fertil Steril* 2008, 90(5), 1616-25
9. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005, 6, 209-18
10. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents-systematic review of the literature. *J Thyroid Res* 2011, 1-7
11. Champetier C, Gross E, Pointreau Y, Zaccariotto A, Dubergé T, Guerder C, Ortholan C, Chauvet B. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: Testicles. *Cancer Radiother* 2010, 14, 4-5, 376-8
12. Shalet SM, Tsatsoulis A, Whitehead E, Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J Endocrinol* 1989, 120(1), 161-5
13. Castillo LA, Craft AW, Kernahan J, Evans RG, Aynsley-Green A. Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1990, 18(3), 185-9.
14. Green MD, Sklar CA, Boice JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y Ovarian Failure and Reproductive Outcomes After Childhood Cancer Treatment: Results From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009, 27, 14, 2374-81
15. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol* 1999, 150(3), 245-54
16. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the Human oocyte. *Hum Reprod* 2003, 18, 117-21
17. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey T. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiation Oncol Bio Phys* 2005, 62, 3, 738-44
18. 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* 2010, 76(3), 867-73
19. Letur-Kornisch H, Lefaix JL, Delanian S. Uterus after irradiation. *Gynecol Obstet Fertil* 2005, 33, 9, 605-9
20. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005, 34, 64-68
21. Letur-Kornisch H, Guis F, Delanian S. Uterine restoration by radiation sequelae regression with cobined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study. *Fertil Steril* 2002, 77, 6, 1219-26
22. Green DM, Fiorello A, Zevon MA, Hall B, Seigelstein N. Birth defects and childhood cancer in offspring of survivors of childhood cancer. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, 151, 379-83
23. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, Whitton JA, Green DM, Donaldson SS, Mertens AC, Robison LL, Boice JD. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98(20), 1453-61
24. Wo JY, Viswanathan AN, The Impact of Radiotherapy on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Outcomes of Female Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 73(5), 1304-12
25. Chemes HE. Infancy is not a quiescent period of testicular development. Review. *Int J Androl* 2001, 24(1), 2-7
26. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant* 1998, 22(10), 989-94

27. Hobbie WL, Ginsberg JP, Ogle SK, Carlson CA, Meadows AT. Fertility in males treated for Hodgkins disease with COPP/ABV hybrid. *Pediatr Blood Cancer* 2005, 44(2), 193-6
28. Laporte S, Couto-Silva AC, Trabado S, Lemaire P, Brailly-Tabard S, Espérou H, Michon J, Baruchel A, Fischer A, Trivin C, Brauner R. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. *BMC Pediatr* 2011, 25, 11-20
29. Wallace WH, Shalet SM, Lendon M, Morris-Jones PH. Male fertility in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Androl* 1991, 14(5), 312-9
30. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, Holmes GF, Holmes FF, Latourette HB, Meigs JW, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166, 3, 788-93
31. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977, 39, 4, 1403-9
32. 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, 11, 5307-14
33. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003, 18, 11, 2368-74
34. Van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeillard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, Allgeier A, Meulemans B, Simons AH, Lugtenburg PJ, Aleman BM, Noordijk EM, Fermé C, Thomas J, Stamatoullas A, Fruchart C, Brice P, Gaillard I, Bologna S, Ong F, Eghbali H, Doorduyn JK, Morschhauser F, Sebban C, Roesink JM, Bouteloup M, Van Hoof A, Raemaekers JM, Henry-Amar M, Kluin-Nelemans HC. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012, 30, 3, 291-9
35. Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002, 29, 10, 2129-35
36. Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, Piette JC. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002, 29, 12, 2571-6
37. Brunner HI, Bishnoi A, Barron AC, Houk LJ, Ware A, Farhey Y, Mongey AB, Strife CF, Graham TB, Passo MH. Disease outcomes and ovarian function of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006, 15, 4, 198-206
38. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010, 28, 2, 332-9
39. Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, Cooper TG, Puukko-Viertomies LR, Mäkitie O. Semen quality and fertility in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Fertil Steril* 2011, 96, 4, 837-42
40. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Appelbaum FR. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996, 87, 3045-52
41. Soleimani R, Heytens E, Darzynkiewicz Z, Oktay K. Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging (Albany NY)* 2011, 3, 8, 782-93
42. Raz A, Fisch B, Okon E, Feldberg D, Nitke S, Raanani H, Abir R. Possible direct cytotoxicity effects of cyclophosphamide on cultured human follicles: an electron microscopy study. *J Assist Reprod Genet* 2002, 19, 10, 500-6
43. Meirow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, Raanani H, Levron J, Fridman E. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod* 2007, 22, 6, 1626-33
44. Anelli G, Cozzi G, Franchi E, Parlavecchia M, Chiara F, Masera G, Camatini M. Responsiveness of testis morphology to chemotherapy in childhood leukemia. *Anat Rec* 1984, 209, 4, 491-500
45. Kobayashi H, Urashima M, Hoshi Y, Uchiyama H, Fujisawa K, Akatsuka J, Maekawa K, Hurusato M. Testicular morphological changes in children with acute lymphoblastic leukemia following chemotherapy. *Acta Paediatr Jpn* 1996, 38, 6, 640-3
46. Fleishman SB, Khan H, Homel P, Suhail MF, Strebel-Amrhein R, Mohammad F, Mahajan D, Rosenwald V, Guarino MJ, Mirzoyev T, Wozniak TF, Suppiah K. Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J Clin Oncol* 2010, 28, 34, 5054-60
47. Tromp K, Claessens JJM, Knijnenburg SL, van der Pal HJH, van Leeuwen FE, Caron HN, Beerendonk CCM, Kremer LCM. Reproductive

- status in adult male long-term survivors of childhood cancer. *Hum Reprod* 2011, 26, 7, 1775–83
48. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011, 129, 5, 1225-36
 49. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast* 2007, 16 (suppl 2), S175-81
 50. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007, 334, 194
 51. Hart R. Preservation of fertility in adults and children diagnosed with cancer. *BMJ* 2008, 337, 1045-8
 52. Velez de La Calle JF, Jegou B. Protection by steroid contraceptives against procarbazine-induced sterility and genotoxicity in male rats. *Cancer Research* 1990, 50, 4, 1308-15
 53. Hales BF, Crosman K, Robaire B. Increased postimplantation loss and malformations among the F2 progeny of male rats chronically treated with cyclophosphamide. *Teratology* 1992, 45, 671–78
 54. Auroux M, Dulioust E. Cyclophosphamide in the male rat: behavioral effects in the adult offspring. *Behav Brain Res* 1985, 16, 1, 25-36
 55. Marchetti F, Bishop JB, Lowe X, Generoso WM, Hozier J, Wyrobek AJ. Etoposide induces heritable chromosomal aberrations and aneuploidy during male meiosis in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98, 3952–3957
 56. Marchetti F, Pearson FS, Bishop JB, Wyrobek AJ. Etoposide induces chromosomal abnormalities in mouse spermatocytes and stem cell spermatogonia. *Hum Reprod* 2006, 21, 4, 888-95
 57. Delbes G, Hales BF, Robaire B. Effects of the chemotherapy cocktail used to treat testicular cancer on sperm chromatin integrity. *J Androl* 2007, 28, 2, 241-9
 58. Marcon L, Hales BF, Robaire B. Reversibility of the effects of subchronic exposure to the cancer chemotherapeutics bleomycin, etoposide, and cisplatin on spermatogenesis, fertility, and progeny outcome in the male rat. *J Androl*. 2008, 29, 4, 408-17
 59. Bieber AM, Marcon L, Hales BF, Robaire B. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on the male rat reproductive system, spermatozoa, and fertility. *J Androl*. 2006, 27, 2, 189-200
 60. Delbes G, Chan D, Pakarinen P, et al. Impact of the chemotherapy cocktail used to treat testicular cancer on the gene expression profile of germ cells from male Brown-Norway rats. *Biol Reprod* 2009, 80, 2, 320-7
 61. Chan D, Delbes G, Landry M, Robaire B, Trasler JM. Epigenetic alterations in sperm DNA associated with testicular cancer treatment. *Toxicol Sci* 2012, 125, 2, 532-43
 62. Hales BF, Aguilar-Mahecha A, Robaire B. The stress response in gametes and embryos after paternal chemical exposures Review 2005 *JNCIM Toxicol Appl Pharmacol* 2005, 207(2 Suppl), 514-20
 63. Trasler JM, Hales BF, Robaire B. A time course study of chronic paternal cyclophosphamide treatment of rats: effects on pregnancy outcome and the male reproductive and hematologic systems. *Biol Reprod* 1987, 37, 317-326
 64. Codrington AM, Hales BF, Robaire B. Exposure of male rats to cyclophosphamide alters the chromatin structure and basic proteome in spermatozoa. *Hum Reprod* 2007, 22, 5, 1431-42
 65. Arnon J, Meirou D, Lewis-Roness H, Ornoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2001, 7, 4, 394-403
 66. Jegou B, Velez De La Calle JF, Bauché F. Protective effect of medroxyprogesterone acetate plus testosterone against radiation-induced damage to the reproductive function of male rats and their offspring. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991, 88, 19, 8710-4
 67. Mughal SK, Myazin AE, Zhavoronkov LP, Rubanovich AV, Dubrova YE. The dose and dose-rates effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection. *Plos ONE* 2012, 7, 7, e41300
 68. Barber RC, Hickenbotham P, Hatch T, Kelly D, Topchiiy N, Almeida GM, Jones GD, Johnson GE, Parry JM, Rothkamm K, Dubrova YE. Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. *Oncogene* 2006, 25, 56, 7336-42
 69. Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, Hagemester FB, Weier HU, Cassel MJ, Wilson G, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet* 1997, 16, 1, 74-8
 70. O'Flaherty C, Vaisheva F, Hales BF, Chan P, Robaire B. Characterization of sperm chromatin quality in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients prior to chemotherapy. *Hum Reprod* 2008, 23, 5, 1044-52
 71. Tempest HG, Ko E, Chan P, Robaire B, Rademaker A, Martin RH. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod* 2008, 23, 2, 251-8
 72. Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Fernandez JL. The effect of cancer on sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin dispersion test. *Fertil Steril* 2008, 90, 1, 225-7
 73. Ståhl O, Eberhard J, Cavallin-Ståhl E, Jepson K, Friberg B, Tingsmark C, Spanò M, Giwercman

- A. Sperm DNA integrity in cancer patients: the effect of disease and treatment. *Int J Androl* 2009, 32, 6, 695-703
74. Smit M, van Casteren NJ, Wildhagen MF, Romijn JC, Dohle GR. Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment. *Hum Reprod* 2010, 25, 8, 1877-83.
 75. Ribeiro TM, Bertolla RP, Spaine DM, et al. Sperm nuclear apoptotic DNA fragmentation in men with testicular cancer. *Fertil Steril* 2008, 90, 5, 1782-6
 76. Frias S, Van Hummelen P, Meistrich ML, Lowe XR, Hagemester FB, Shelby MD, Bishop JB, Wyrobek AJ. NOVP chemotherapy for Hodgkin's disease transiently induces sperm aneuploidies associated with the major clinical aneuploidy syndromes involving chromosomes X, Y, 18, and 21. *Cancer Res* 2003, 63, 1, 44-51
 77. Thomas C, Cans C, Pelletier R, De Robertis C, Hazzouri M, Sele B, Rousseaux S, Hennebicq S. No long-term increase in sperm aneuploidy rates after anticancer therapy: sperm fluorescence in situ hybridization analysis in 26 patients treated for testicular cancer or lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004, 10, 19, 6535-43
 78. O'Donovan M. An evaluation of chromatin condensation and DNA integrity in the spermatozoa of men with cancer before and after therapy. *Andrologia* 2005, 37, 2-3, 83-90
 79. Spermon JR, Ramos L, Wetzels AM, Sweep CG, Braat DD, Kiemeny LA, Witjes JA. Sperm integrity pre- and post-chemotherapy in men with testicular germ cell cancer. *Hum Reprod* 2006, 21, 7, 1781-6
 80. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2010, 183, 1, 270-4
 81. Romerius P, Ståhl O, Moëll C, Relander T, Cavallin-Ståhl E, Gustafsson H, Löfvander Thapper K, Jepson K, Spanò M, Wiebe T, Lundberg Giwercman Y, Giwercman A. Sperm DNA integrity in men treated for childhood cancer. *Clin Cancer Res* 2010, 16, 15, 3843-50
 82. O'Flaherty C, Hales BF, Chan P, Robaire B. Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril* 2010, 94, 4, 1374-9
 83. De Mas P, Daudin M, Vincent MC, Bourrouillou G, Calvas P, Miesusset R, Bujan L. Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. *Hum Reprod* 2001, 16, 6, 1204-8
 84. Meistrich ML. Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. *Hum Reprod* 1993, 8, 1, 8-10
 85. Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lähteenmäki P, Pukkala E, Mulvihill JJ, Boice JD Jr, Sankila R. Risk of cancer among children of cancer patients - a nationwide study in Finland. *Int J Cancer* 2010, 126, 5, 1196-205
 86. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, Mertens AC, Whitton JA, Robison LL, Boice JD Jr. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012, 30, 3, 239-45
 87. Winther JF, Olsen JH, Wu H, Shyr Y, Mulvihill JJ, Stovall M, Nielsen A, Schmiegelow M, Boice JD Jr. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012, 30, 1, 27-33
 88. Magelssen H, Melve KK, Skjaerven R, Fosså SD. Parenthood probability and pregnancy outcome in patients with a cancer diagnosis during adolescence and young adulthood. *Hum Reprod* 2008, 23, 1, 178-86
 89. Ståhl O, Boyd HA, Giwercman A, Lindholm M, Jensen A, Kjær SK, Anderson H, Cavallin-Ståhl E, Rylander L. Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103, 5, 398-406
 90. Wyrobek AJ, Mulvihill JJ, Wassom JS, Malling HV, Shelby MD, Lewis SE, Witt KL, Preston RJ, Perreault SD, Allen JW, Demarini DM, Woychik RP, Bishop JB. Assessing human germ-cell mutagenesis in the Postgenome Era: a celebration of the legacy of William Lawson (Bill) Russell. *Environ Mol Mutagen* 2007, 48, 2, 71-95
 91. Le Corroller-Soriano AG, Malavolti L, Mermilliod C. La vie deux ans après le diagnostic de cancer. Ministère du travail, des relations sociales et de la solidarité *La Documentation française* 2008, Réf 9782110071187
 92. Reinmuth S, Liebeskind AK, Wickmann L, Bockelbrink A, Keil T, Henze G, Borgmann A. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence - results of a Berlin survey. *Klin Padiatr* 2008, 220, 3, 159-65
 93. Menon S, Rives N, Mousset-Siméon N, Sibert L, Vannier JP, Mazurier S, Massé L, Duchesne V, Macé B. Fertility preservation in adolescent males: experience over 22 years at Rouen University Hospital. *Hum Reprod* 2009, 1, 37-44
 94. Postovsky S, Lightman A, Aminpour D, Elhasid R, Peretz M, Arush MW. Sperm cryopreservation in adolescents with newly diagnosed cancer. *Med Pediatr Oncol* 2003, 40, 6, 355-9
 95. Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Riley V, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Oyede AW. Semen production in adolescent cancer patients. *Hum Reprod* 2002, 17, 10, 2654-6
 96. Seigneur E, Dubois C, Delage M, Flahault C, Pacquement H, Laurence V, Kunstmann JM. Fertility preservation of adolescents with cancer: Psychological aspects and communication about sperm banking with

- male teenagers. 42nd congress of the International Society of Paediatric Oncology, Boston, USA, 2010
97. Zapzalka DM, Redmon JB, Pryor JL. A survey of oncologists regarding sperm cryopreservation and assisted reproductive techniques for male cancer patients. *Cancer* 1999, 86, 9, 1812-7
 98. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 284, 2, 427-35
 99. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy; *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91, 3885-90
 100. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, Moy F, Alappat RM, Oktay K Anti-Mullerian hormone and antral follicle count as predictors for embryo/oocyte cryopreservation cycle outcomes in breast cancer patients stimulated with letrozole and follicle stimulating hormone. *J Assist Reprod Genet* 2011, 28, 7, 651-6
 101. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziell A, Ron-El R Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease : a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012, 97, 1, 125-33
 102. Domingo J, Guillén V, Ayllón Y, Martínez M, Muñoz E, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil Steril* 2012, 97, 4, 930-4
 103. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009, 18, 6, 769-76
 104. Smitz JE, Thompson JG, Gilchrist RB The promise of in vitro maturation in assisted reproduction and fertility preservation. *Semin Reprod Med* 2011, 29, 1, 24-37
 105. Rao GD, Chian RC, Son WS, Gilbert L, Tan SL Fertility preservation in women undergoing cancer treatment. *Lancet* 2004, 363, 1829-30
 106. 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, 2, 103-8
 107. Kyono K, Doshida M, Toya M, Sato Y, Akahira J, Sasano H Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan. *Fertil Steril* 2010, 93, 7, 2429-30
 108. Gagnon Y, Têtu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinicopathologic study of 59 cases. *Cancer* 1989, 64, 4, 892-8
 109. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004, 10, 251-66
 110. Kim SS, Radford J, Harris M, Varley J, Rutherford AJ, Lieberman B, Shalet S, Gosden R. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation *Hum Reprod* 2001, 16, 2056-60
 111. Kolp LA, Hubayter Z. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: a procedure with promise, risks, and a need for a registry. *Fertil Steril* 2011, 95, 6, 1879-86
 112. Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod* 1996, 11, 8, 1668-73
 113. Sanchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Rosello-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod* 2009, 24, 9, 2238-2243
 114. Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E, Rasmussen PE, Anderson M, Schmidt KT, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertil Steril* 2011, 95, 6, 2158-61
 115. Meirov D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, Slyusarevsky E, Amarglio 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
 116. Abir R, Feinmesser M, Yaniv I, Fisch B, Cohen IJ, Ben-Haroush A, Meirov D, Felz C, Avigad S. Occasional involvement of the ovary in Ewing sarcoma. *Hum Reprod* 2010, 2, 7, 1708-12
 117. 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, 116, 16, 2908-14
 118. Meirov D, Ben Yehuda D, Prus D, Poliack A, Schenker JG, Rachmilewitz EA, Lewin. An ovarian tissue banking in patients with Hodgkin's disease: is it safe? *Fertil Steril* 1998, 79, 996-8
 119. Bockstaele L, Tsepelidis S, Dechene J, Englert Y, Demeestere I Safety of ovarian tissue autotransplantation for cancer patients. *Obstet Gynecol Int* 2012, 2012, 495142

120. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000, 342, 1919
121. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007, 12, 1437-42
122. 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, 364, 1405-10
123. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, Watson AJ, Clayton JA, Harris M, Gosden RG, Shalet SM. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2001, 357, 1172-5
124. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt KL, Andersen AN, Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008, 10, 2266-72
125. Oktay K, Tilly J. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation *Lancet* 2004, 364, 9451, 2091-2
126. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005, 353, 318-21
127. 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, 7, 2413.
128. 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, 6, 437-50.
129. Schmidt KL, Andersen CV, Loft A, Byskov AG, Ernst E, Andersen AN. Follow up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod* 2005, 20, 3539-46
130. Dolmans MM, Donnez J, Camboni A, Demylle D, Amorim C, Van Langendonck A, Pirard C. IVF outcome in patients with orthotopically transplanted ovarian tissue. *Hum Reprod* 2009, 24, 11, 2778-87
131. Anderson CY, Wallace WH, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction* 2008, 136, 681-9
132. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prévention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996, 11, 1620-6
133. Badaway A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009, 91, 3, 694-7
134. Oktay K, Sönmezer 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
135. Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002, 16, 2, 311-34
136. Chen H, 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, 11
137. Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JF. Ovarian function preservation in the cancer patients. *Fertil Steril* 2004, 81, 243-57
138. Fénelichel P, Chevalier N. Is there any medical treatment to preserve fertility during chemotherapy in women? *Gynecol Obstet Fertil* 2011, 39, 1, 63-6
139. Gonfloni S, Di Tella L, Caldarola S, Cannata SM, Klinger FG, Di Bartolomeo C, Mattei M, Candi E, De Felici M, Melino G, Cesareni G. Inhibition of the c-Abl-TAp63 pathway protects mouse oocytes from chemotherapy-induced death. *Nat Med* 2009, 15, 10, 1179-85
140. Morita Y, Perez GI, Paris F, Miranda SR, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Xie Z, Reed JC, Schuchman EH, Kolesnick RN, Tilly JL. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000, 6, 1109-14
141. Anderson B, La Polla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993, 49, 206-14
142. Han SS, Kim YH, Lee SH, Kim HJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Underuse of ovarian transposition in reproductive-aged cancer patients treated by primary or adjuvant pelvic irradiation. *J Obstet Gynaecol Res* 2011, 37, 7, 825-9
143. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012, 11, 379, 9815, 588.
144. Schover LR. Sexuality and fertility after cancer. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005, 523-7
145. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer,

- infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J.Clin. Oncol* 2002, 20, 1880-9
146. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2004, 13, 10, 689-99
 147. Huyghe E, Sui D, Odensky E, Schover LR. Needs assessment survey to justify establishing a reproductive health clinic at a comprehensive cancer center. *Sex Med* 2009, 6, 1, 149-63
 148. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, Lampic C. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012, 30, 2147-53
 149. Cannell E. Postcode lottery for fertility-preservation facilities. *Lancet Oncol* 2008, 9, 3, 206
 150. Köhler TS, Kondapalli LA, Shah A, Chan S, Woodruff TK, Brannigan RE. Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer. *J Assist Reprod Genet* 2011, 28, 3, 269-77
 151. Arafa MA, Rabah DM. Attitudes and practices of oncologists toward fertility preservation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011, 33, 3, 203-7
 152. Grünfeld JP. Recommandations pour le Plan Cancer 2009-2013 - Rapport au Président de la République, 2009
<http://www.sante.gouv.fr/recommandations-pour-le-plan-cancer-2009-2013-rapport-au-president-de-la-republique.html>
 153. The effects of cancer treatment on reproductive functions: guidance on management. Royal college of physicians, Royal College of radiologists, Royal College of obstetricians and gynaecologists Report of a working party. 2007.
<http://www.rcoq.org.uk/files/rcoq-corp/uploaded-files/WPREffectCancerReproduction2007.pdf>
 154. 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. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2006, 24, 18, 2917-31
 155. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2008, 90 (5 Suppl), S241-6
 156. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005, 83, 6, 1622-8
 157. Ethical considerations for the cryopreservation of gametes and reproductive tissues for self-use. ESHRE Task Force on Ethics and Law. *Hum Reprod* 2004, 19, 2, 460-2
 158. Applications of cryopreservation in cancer treatment in Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical guidelines. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2004, 16, 132-134
 159. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005, 104, 3, 521-4
 160. Beck LN. The gift for hope: My personal experience. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005, 1-2
 161. Patrizio P, Butts S, Caplan A. Ovarian tissue preservation and future fertility: Emerging technologies and ethical considerations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005, 107-10
 162. A strategy for fertility services for survivors of childhood cancer Multidisciplinary Working Group convened by the British Fertility Society. *Hum Fertil (Camb)* 2003, 6, 2, A1-39
 163. Oktay K. Fertility preservation: an emerging discipline in the care of young patients with cancer. *Lancet Oncol* 2005, 6, 4, 192-3
 164. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: Options for young adults and children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010, 32, 5, 390-6
 165. Redig AJ, Brannigan R, Stryer SJ, Woodruff TK, Jeruss JS. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. *Cancer* 2011, 117, 1, 4-10
 166. Noyes N, Knopman JM, Melzer K, Fino ME, Friedman B, Westphal LM. Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. *Reprod Biomed Online* 2011, 23, 3, 323-33



Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Toutes les informations
sur le Plan cancer 2009-2013
www.plan-cancer.gouv.fr

Agence de la biomédecine
1, avenue du Stade de France
93212 Saint-Denis La Plaine cedex

Tel. +33 (1) 55 93 65 50
Fax +33 (1) 55 93 65 55
www.agence-biomedecine.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr