

PRESERVATION DE FERTILITE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT:

MODE D'EMPLOI
MODE D'EMPLOI

Dr M. CORNUAU
Dr C. FRAPSAUCE



Service de médecine et biologie
de la reproduction CHRU de Tours - CECOS Centre

ETAT DES LIEUX

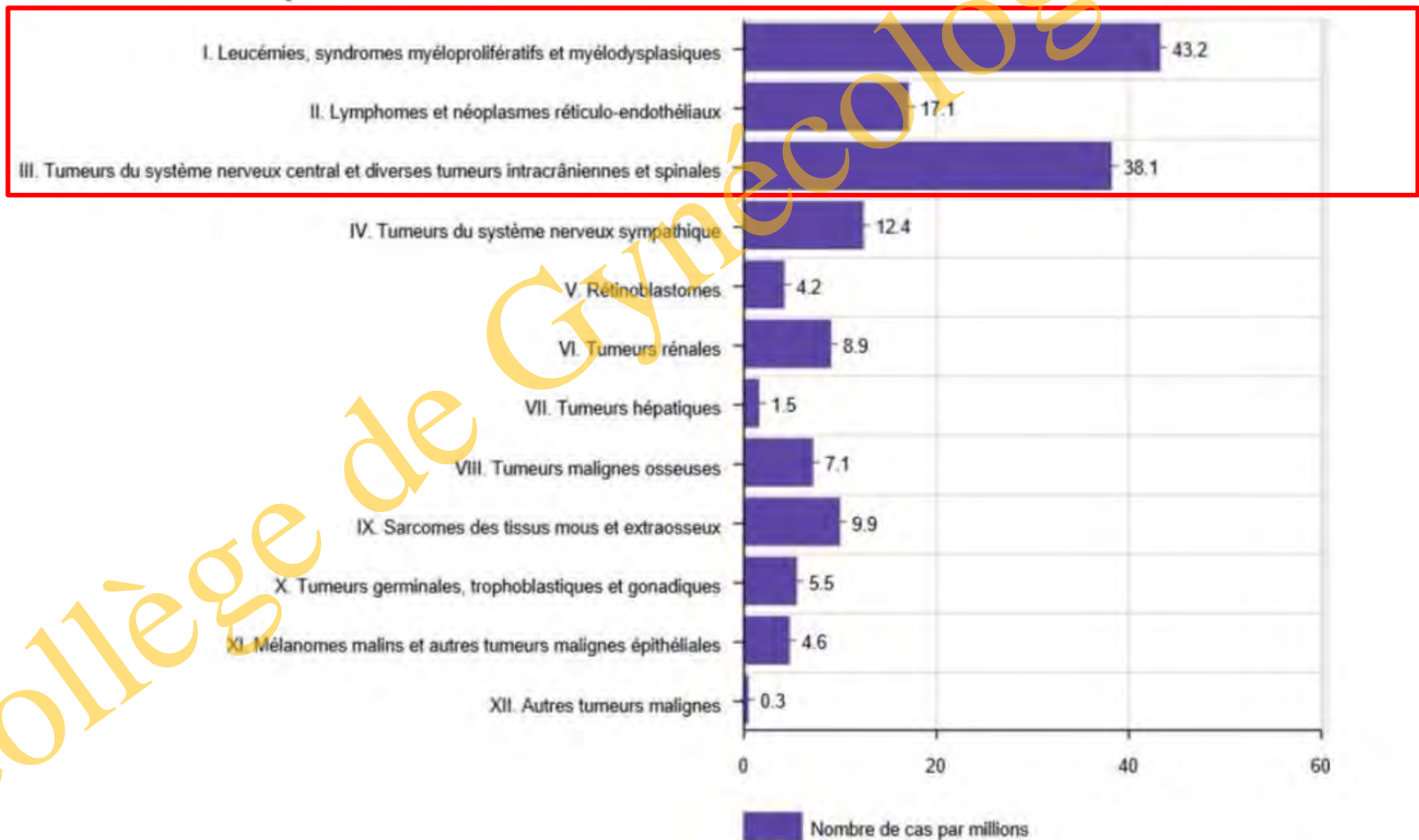


- Augmentation du nombre de cancers diagnostiqués en France entre 1980 et 2005
170 000 vs 320 000 [1-2]
- Amélioration de l'efficacité des traitements anticancéreux :
Taux de survie à 5 ans des cancers de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte > 80%
- Augmentation du nombre de patients survivants du cancer
1 jeune adulte /1000 a survécu à un cancer de l'enfance [3-4]
- Conséquences des traitements anticancéreux sur la qualité de vie et la fertilité

ETAT DES LIEUX



FIGURE 2 : INCIDENCE DES CANCERS PÉDIATRIQUES SUR LA PÉRIODE 2007-2011 SELON LA LOCALISATION DU CANCER⁹



LOI DE BIOETHIQUE DU 02/08/2021 - Article 31



- « **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 ou du prélèvement 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, en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité ou en vue du rétablissement d'une fonction hormonale.»



LOI DE BIOETHIQUE DU 02/08/2021 - Article 31



➤ Subordonnée au **consentement** de **l'intéressé** et le cas échéant à celui **de l'un des parents** investis de **l'exercice de l'autorité** parentale ou du tuteur lorsque **l'intéressé** est mineur, après information sur les conditions, les risques, les limites de la démarche et de ses suites. »



➤ **Le consentement du mineur doit être systématiquement recherché.**

➤ Information dans **l'année** qui suit sa majorité.

➤ Il ne peut être mis fin à la conservation des gamètes ou des tissus germinaux **d'une** personne mineure, même émancipée, **qu'en** cas de décès.

PLAN CANCER



OBJECTIF 8 : RÉDUIRE LES RISQUES DE SÉQUELLES ET DE SECOND CANCER

- **Systematiser l'information des patients, dès la consultation d'annonce**
- Développer de nouvelles recommandations sur les risques du traitements et les techniques de préservation de fertilité
- **Assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes de préservation de la fertilité**
- Favoriser la recherche

Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2025

04 février 2021



Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2025

04 février 2021

AXE 2 : LIMITER LES SÉQUELLES ET AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE

ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DE L'ACTION :

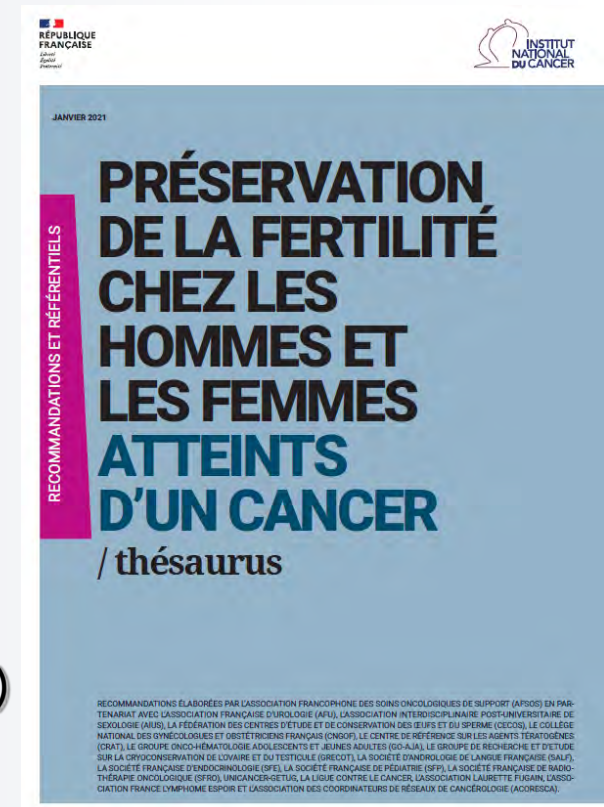
- Structurer un consortium de recherche et d'intervention sur le maintien et le retour en emploi des patients y compris sur le champ européen (action II.1.1)
- Accompagner et structurer la recherche en psycho-oncologie (action II.1.2)
- Mettre en place dès 2021 un appel à projets multithématiques au service des orientations de la stratégie (désescalade, médecine de précision, reconstruction, séquelles et qualité de vie, soins de support, préservation de la fertilité, études, emploi, accompagnement) et un programme de recherche clinique (PHRC-K) dédié à la désescalade thérapeutique (dispositif expérimental pour 3 ans avec fongibilité asymétrique) (action II.1.3)

GRANDES DISPARITES



- Différences selon le sexe et l'âge du patient
 - Assez bien réalisée chez l'homme
 - Moins facile chez la femme et l'enfant
- Différences entre les régions
- Hétérogénéité entre les équipes : manque de consensus

➔ Recommandations de l'AFSOS (Janvier 2021)



TRAITEMENTS :

QUEL IMPACT ?

=> Etat des lieux difficile à établir

- Évolution très rapide des traitements et techniques
- Nombreuses associations médicamenteuses
- Effet dose
- Influence de la situation de départ (sexe, âge, réserve ovarienne, ...)
- Influence de la pathologie, AEG avant traitement
- Susceptibilité individuelle
- Difficultés de mesurer la fonction de reproduction résiduelle
- Confusion Fonction endocrine normale et fonction de reproduction normale !!!

TRAITEMENTS :

QUEL IMPACT ?



Effet **CYTOTOXIQUE**



↘ **fertilité**

- cellules gonadiques : ↘ quantitative
↘ qualité des gamètes
- utérus: ↘ implantation, FCS

Effet **GENOTOXIQUE**



Effet mutagène

- FCS, anomalies fœtales

RAPPORT BENEFICE / RISQUE ?



RADIOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



OVAIRE

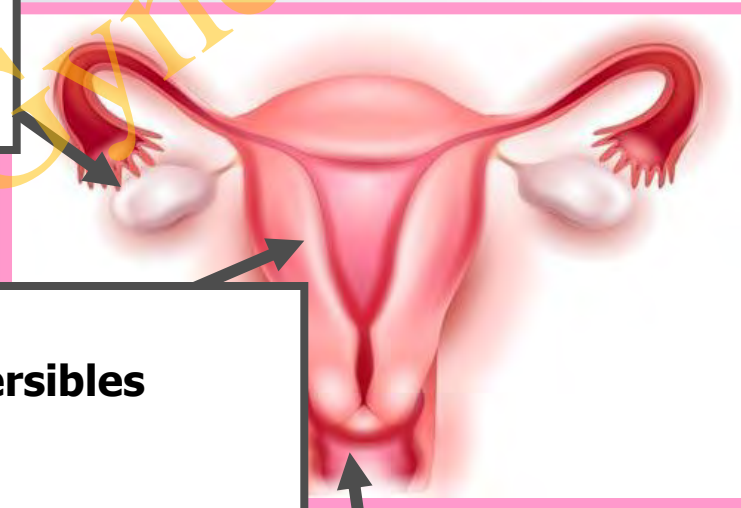
déplétion du stock follicules Ix

=> ↘ « fenêtre de fertilité », IOP

- Localisation de l'irradiation
- **ÂGE** (enfant pré-pubère : - sensible)
- Dose délivrée aux ovaires
Dose=2 Gy : ↘ 50% du pool ovocytaire¹
- Association à une chimiothérapie

Atteintes

hypothalamo-hypophysaires



UTERUS

lésions type fibrose +/- réversibles

- Age (enfant pré-pubère: + sensible)
- Dose, Localisation
- **perte d'élasticité, dommages vasculaires, fibrose, atrophie**
- lésions parfois irréversibles, ne répondant pas aux THS
- FC, RCIU, acc prématurés

Atteintes vulvo-vaginales

¹ Wallace WHB, THOMSON AB, Saran F, Kelsey T. Predicting age of ovarian failure after irradiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiation Oncol Bio Phys* 2005, 62,3 738-44.

RADIOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?

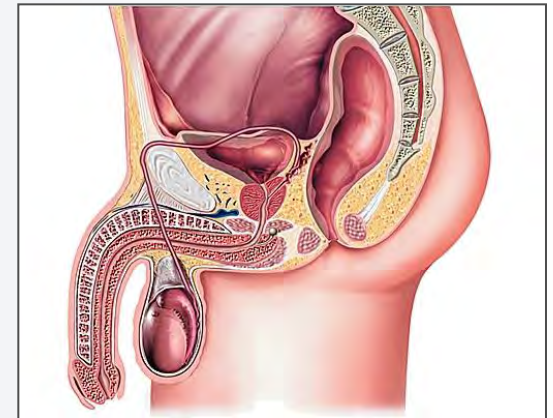


TESTICULE

Sensibilité +++ de l'épithélium germinal

- dose totale sur les testicules
- le fractionnement (\neq ovaires)
- l'âge (enfant pré-pubère : - sensible)
- les paramètres spermatiques de départ
- Effet transitoire possible dès 0,1-0,35 Gy
- Azoospermie définitive possible dès 2-3 Gy
- Risque d'azoospermie +++ si >6 Gy

Variation en fonction de :



CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

ÂGE

DOSE CUMULEE / FREQUENCE des CURES

VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE

Collège de Gynécologie

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

ÂGE

DOSE CUMULEE / FREQUENCE des CURES

VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE

Collège de Gynécologie

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

Levine, 2010



Risque élevé

■ Agents alkylants

Cyclophosphamide
Busulfan
Melphalan
Ifosfamide
Chlorambucil

■ Protocoles avec Procarbazine (MOPP, COPP, MVPP, BEACOPP)

Information patient indispensable +++

Pas d'effet délétère démontré

Faible + risque

Parfois peu de données



Antimétabolites

Dérivés de platine

Antracyclines

Taxanes

Thérapies ciblées

...

Mais attention si changement
pour thérapeutique +
gonadotoxique en cours de tt

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



TOXICITE DIRECTE SUR LES FOLLICULES OVARIENS

Destruction des follicules en croissance

Destruction des follicules primordiaux

Après la puberté

Aménorrhée chimio-induite (ACI)
temporaire

Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

Collège de Gynécologie

CHIMIOThERAPIE :

QUEL IMPACT ?



Table I Long-term fertility prognosis following treatment with different agents

Good	Moderate	Poor
Azathioprine	Thiotepa	Cyclophosphamide ($>7.5 \text{ g/m}^2$) (Meistrich <i>et al.</i> , 1992)
Fludarabine	Gemcitabine	Ifosfamide ($>60 \text{ g/m}^2$) (Williams <i>et al.</i> , 2008)
Methotrexate	Cisplatin	Mustine, carmustine
6-mercaptopurine	Oxaliplatin	Busulfan
	Carboplatin	Chlorambucil ($>1.4 \text{ g/m}^2$)
Vincristine	Doxorubicin	Melphalan (140 mg/m^2)
Vinblastine	Dacarbazine	Chlormethine
Bleomycin	Cytosine arabinoside (cytarabine)	Procarbazine ($>4 \text{ g/m}^2$) (Bokemeyer <i>et al.</i> , 1994)
Actinomycin-D	Daunorubicin	Cisplatin ($>600 \text{ mg/m}^2$) (Petersen <i>et al.</i> , 1994; Pont and Albrecht, 1997)
Etoposide	Mitoxantrone	Mechlorethamine

Adapted from Meirow and Schenker, 1995; Howell and Shalet, 2001.

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



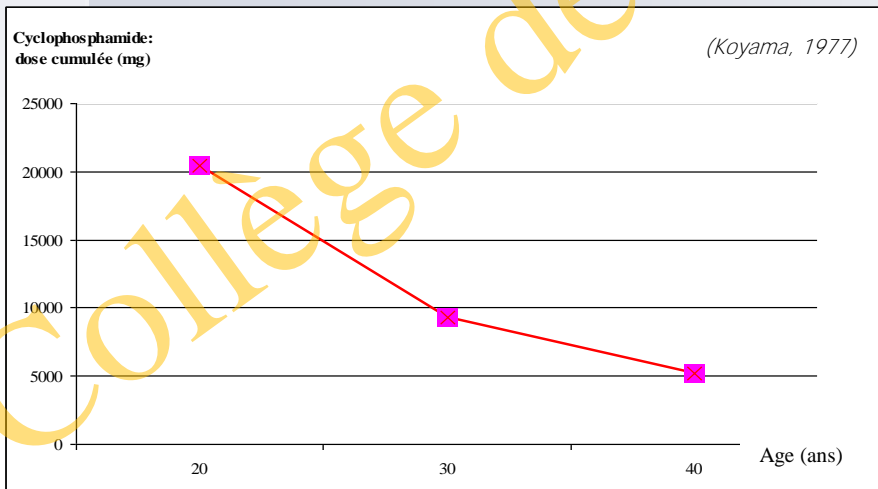
CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS



Influence majeure +++ (après la puberté)

Pas d'influence de l'âge

↑ Âge ovarien de 10 ans / Âge biologique



Dose provoquant une aménorrhée définitive

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

ÂGE



DOSE CUMULEE / FREQUENCE des CURES ++

Risque d'IOP: Procarbazine > 4 mg/m² Atteinte de la spermatogenèse peu probable si CED < 4 g/m²

Cyclophosphamide ou CED > 6 g/m²

CHIMIOOTHERAPIE :

QUEL IMPACT ?



CLASSE des MOLECULES et ASSOCIATIONS

ÂGE

DOSE CUMULEE / FREQUENCE des CURES

VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE

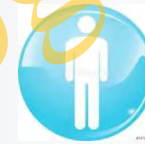
Collège de Gynécologie

Quelles autres indications ?

- Les indications chirurgicales



Ovariectomie ++



Orchidectomie ++
Chirurgie pelvienne

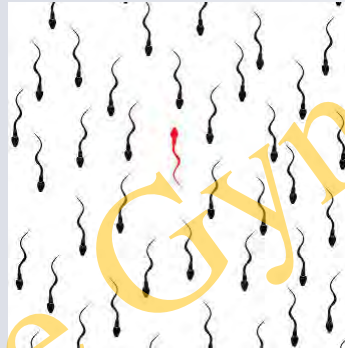
- Les traitements mutagènes/tératogènes au long court
- Sd de Turner
- Dysphorie de genre

QUELLES STRATEGIES ?



ADULTE

- cryoconservation de sperme
(éjaculé ou testiculaire)



- congélation d'embryons



- cryoconservation ovocytaire

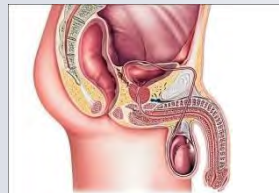


- cryoconservation de cortex ovarien

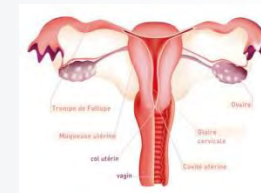
ADOLESCENT

cryoconservation de tissu germinal

TESTICULE



OVAIRE

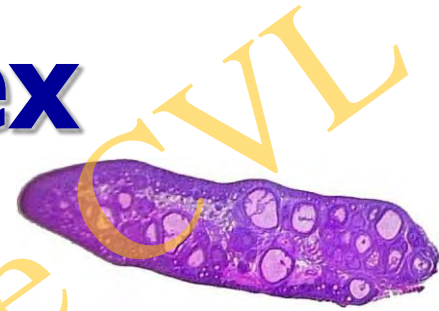


ENFANT

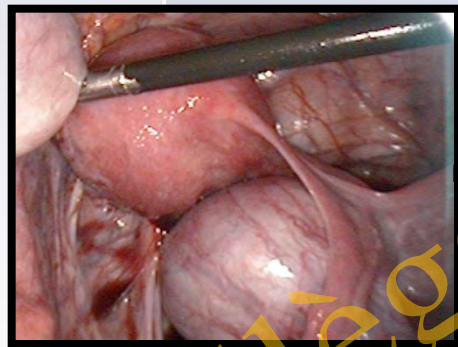
Stratégies de préservation de fertilité chez la fillette et l'adolescente



Congélation de cortex ovarien



- Enfants ou jeune adulte (< 35 ans)
- Stratégie **qui progresse ++**
 - ➔ 130 naissances après greffes orthotopiques après la puberté (*Donnez, 2017*)
 - 1 naissance après greffe de fragments conservés avant la puberté (*Demeestere, 2015*)



Ovariectomie partielle
ou totale

Transport au
laboratoire

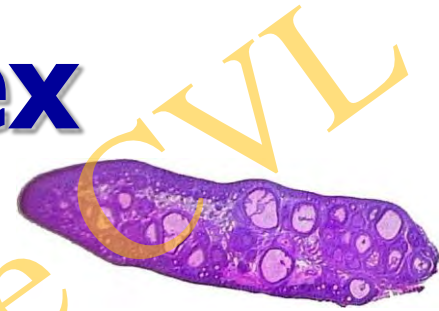


Dissection de la
corticale en fragments



Congélation en présence de
cryoprotecteurs dans l'azote liquide

Congélation de cortex ovarien



Ovariectomie partielle ou totale par coelioscopie

Congélation de la corticale ovarienne

Auto-greffes orthotopiques (ou hétérotopiques)

Grossesse spontanée

Stimulation hormonale
FIV
+++

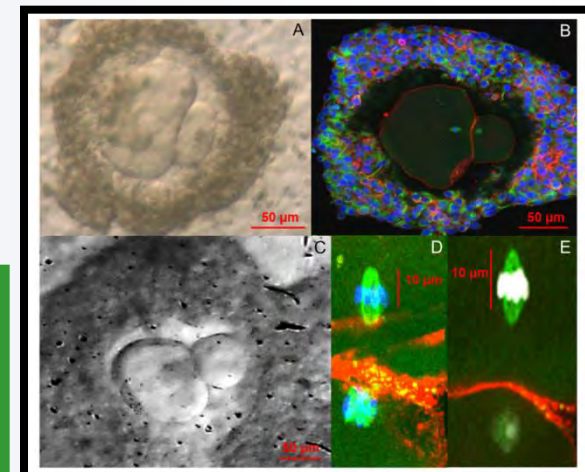
Maturation in vitro



AVENIR ????

Impossibilité de greffes dans certaines pathologies (leucémies, neuroblastomes, ...)

=> Risque de réintroduction de cellules malignes



Congélation de cortex ovarien



AVANTAGES



- Patientes pubères ou non
- Sans délai
- Quelque soit le moment du cycle
- Préservation de bcp de follicules
- grossesses spontanées décrites
- restauration de fonction endocrine

INCONVENIENTS

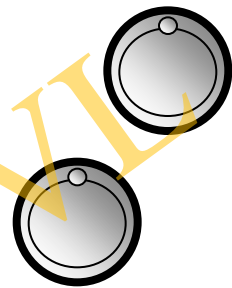


- Geste chirurgical sous AG
- Stratégies invasives
 - ↳ 50% du stock folliculaire
- Problématique de la réutilisation des fragments congelés
- Taux de réussite faible

Stratégie recommandée chez l'enfant pré-pubère en cas de tt à haut risque gonadotoxique Pas de PF si < 15 ans et < 6g/m² de CED

Après la puberté, stratégie à proposer si tt à haut risque gonadotoxique urgent ou déjà débuté

Vitrification ovocytaire matures post puberté



Stimulation hormonale des ovaires

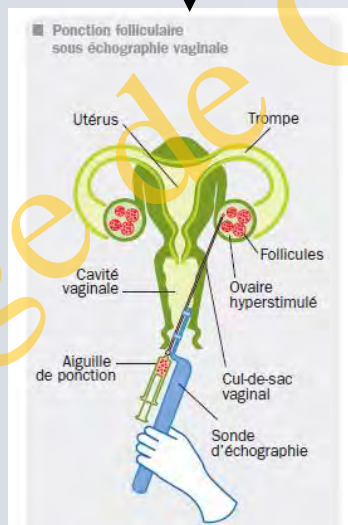
≈ 2 semaines



Monitoring échographique
sanguins réguliers

VOIE SUS PUBIENNE

Ponction
folliculaire sous
guidage
échographique



Recherche des
ovocytes dans le
liquide folliculaire

Congélation
par
vitrification



AG

HYMENECTOMIE

Vitrification ovocytaire matures

AVANTAGES



- Pas de risque de réintroduction de la maladie résiduelle
- Résultats satisfaisant en taux de **grossesse depuis l'autorisation de la vitrification en France (2011)**

Technique de 1^{ère} intention chez les patientes pubères

À discuter au cas par cas en fonction de la maturité et de l'**acceptabilité de la patiente**

INCONVENIENTS



PATIENTES PUBERES Uniquement

- Délai nécessaire (> 2s)
- Stimulation hormonale des ovaires OBLIGATOIRE (parfois CI dans certaines pathologies)
- Réponse parfois médiocre et décevantes aux traitements
- Nécessiter de débiter le traitement en fonction du cycle ou « Random-start »
- Impossible dans les 18 mois qui suivent une chimiothérapie

La transposition ovarienne

...

Collège de Gynécologie CML

Les agonistes de la LH-RH

- Hypothèse: « mise au repos des ovaires » par ↓ de la perte folliculaire en inhibant **l'entrée** en croissance des follicules.
- Résultats des études controversés
- Quelques études randomisées avec de faibles effectifs montrent une diminution du risque **d'aménorrhée** post-chimiothérapie et reprise des cycles plus rapides (Bedaiwy et al., 2011)
- Del Mastro, *et al.* (2017): méta-analyses (incluant 12 essais randomisés) : ↑ taux de grossesse dans le groupe des patientes traitées par aGnRH

Les agonistes de la LH-RH

Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Gonadal Protection During Gonadotoxic Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis

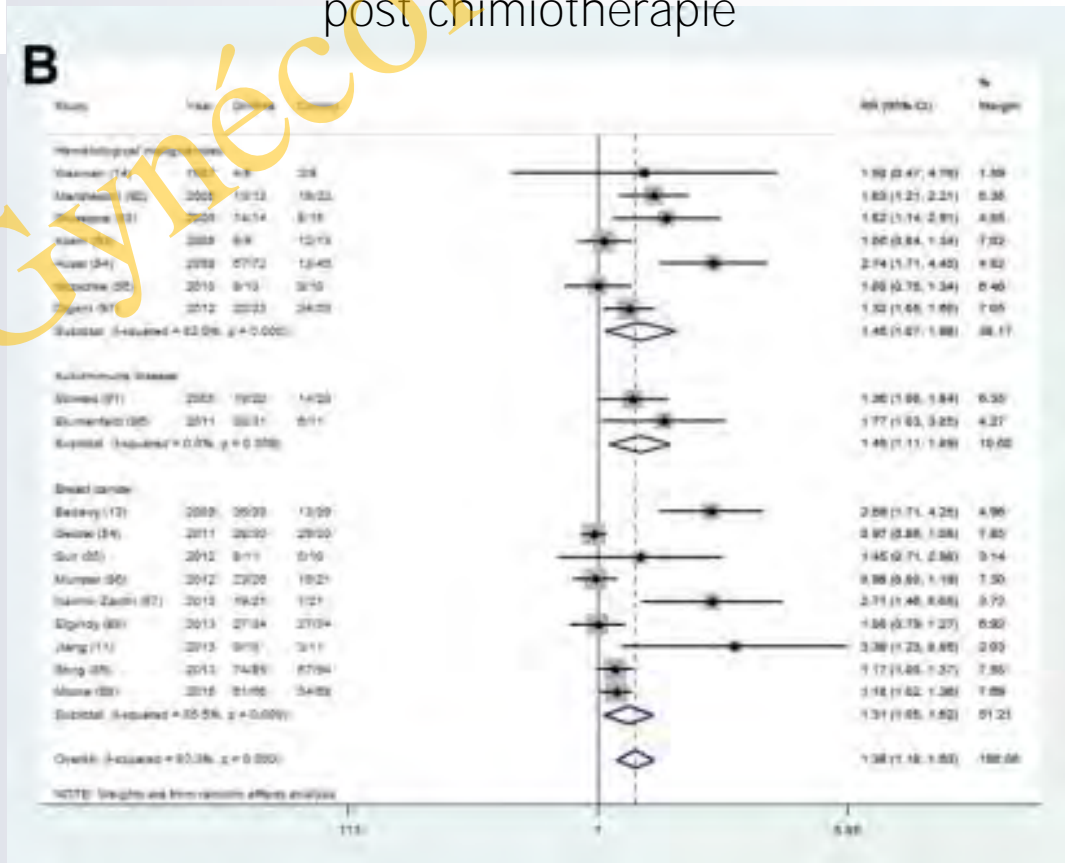
Nigar Sofiyeva, MD, MSc^{1,2}, Timo Siepmann, MD^{2,3},
 Kristian Barlinn, MD, MSc³, Emre Seli, MD¹,
 and Baris Ata, MD, MSc^{1,4}

18 études 1043 patientes
 Critère principal = règles spontanées
 post chimiothérapie

Cancers hématologiques

Pathologies auto-immunes

Cancers du sein



Stratégies de préservation de fertilité chez le garçon et l'adolescent



Congélation de tissu testiculaire



Seule technique de **Préservation de la fertilité chez l'enfant pré-pubère**

- Epithélium séminifère : cellules de Sertoli immatures + Spermatogonies
- Technique expérimentale
 - 1^{ere} congélation dans l'espèce humaine en 2000 (Bahadur et al.)
Pas de naissance rapportée à ce jour
- Protocole de congélation proche de ceux utilisé pour le CO

Congélation de tissu testiculaire



RAPIDE
+++



Chirurgie
Fragments de tissus testiculaires (unilatéral ou bilatéral)



Transport au laboratoire



Dissection en petits fragments

Envoi fragments à l'anapath

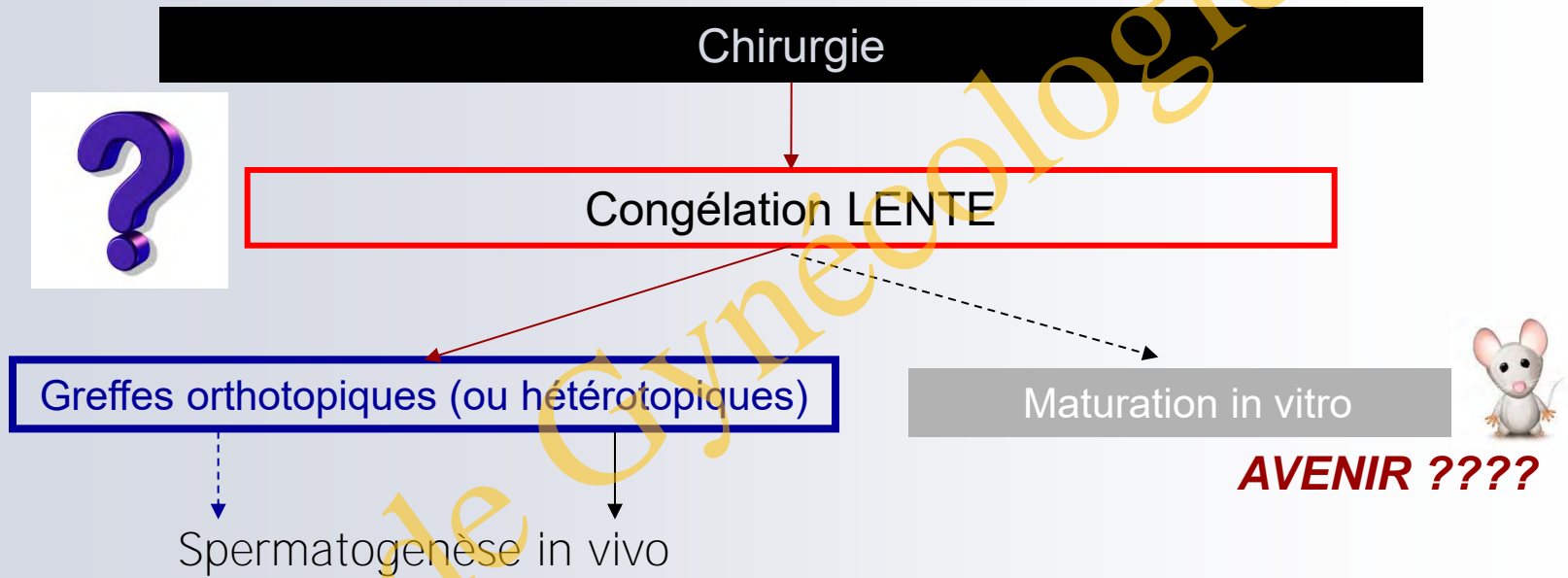


Cellules germinales souches

Congélation LENTE
en présence de cryoprotecteurs dans l'azote liquide

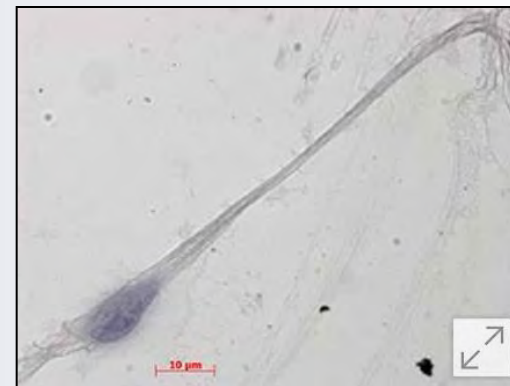
Collège de Gynécologie C.V.V.

Congélation de tissu testiculaire



Impossibilité de greffes dans certaines pathologies (leucémies, neuroblastomes, ...)

=> Risque de réintroduction de cellules malignes

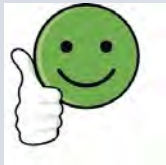


M.H Perrard,
2016

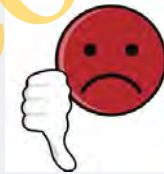
Congélation de tissu testiculaire



- Préservation de la fertilité chez l'enfant pré-pubères
- Traitement très gonadotoxique ++++-



- Nombreuses cellules
- Avant puberté
- Même après démarrage de la chimiothérapie



- Cellules immatures
- Utilisation ultérieure
- Chirurgie nécessaire
- Expérimental
- Risque hypoandrogénie ?

RECOMMANDATIONS

Chez le garçon pré-pubère : Cyclophosphamide ou équivalent > 5 g/m²

RT > 3 Gy

Congélation de sperme

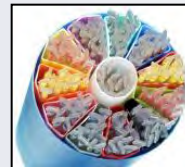


- prise en charge **SIMPLE** et **SANS DELAI**
- **2 à 3** prélèvements de sperme par masturbation



↓
congélation des spermatozoïdes dans des paillettes

↓
Stockage en azote liquide



↓
Utilisation ultérieure en insémination artificielle ou FIV

Congélation de sperme



Technique de 1^{ère} intention après la puberté



Pas avant le stade III de Tanner (vol testiculaire \approx 5ml) \approx 13 ans

Difficulté de prédiction de la présence ou non de spz

Stade III : présence de spz dans 50% des cas

Paramètres spermatiques souvent $<$ à ceux d'un adulte

Chez le garçon pubère : proposition systématique de PF si tt anti-cancéreux

Faisabilité au cas en fonction de la maturité et de l'acceptabilité du patient

En pratique, au CHU de Tours....

En cas de traitement risquant d'altérer
la fertilité de votre patiente



**Plateforme de préservation de
la fertilité**



02 47 47 39 38



mbdr@chu-tours.fr



Un RDV sera fixé avec votre patient en
URGENCE

Conditions de prise en charge des patientes:

- Le plus tôt possible au cours de la prise en charge
- Si possible avant tout TRAITEMENT (pour la cryoconservation d'ovocytes et spz)




En pratique, au CHU de Tours....

Afin de ne pas faire perdre de temps à votre patient



- Contactez-nous dès que le diagnostic est posé



- Envoyez-nous un résumé du dossier  (mail ou fax)
(indications, traitements, dose, **délai**, contraception,...)

- Ne pas arrêter la contraception sans avis svp...**
Si CO enchaîner les plaquettes



Pour plus d'informations...

Plateforme Régionale de Préservation de la Fertilité



www.oncocentre.org



www.chu-tours.fr/medecine-et-biologie-de-la-reproduction/

02 47 47 39 38

PRÉSERVATION FERTILITÉ DE LA FEMME



02 47 47 39 38

Du lundi au vendredi de 9h00 à 17h00

mbdr@chu-tours.fr

En dehors des horaires d'ouverture

RENDEZ-VOUS FIXÉ DANS LES 72H

- AVANT TOUT TRAITEMENT POTENTIELLEMENT STÉRILISANT
- ÂGE < 40 ANS
- QUEL QUE SOIT LE NOMBRE D'ENFANTS OU LE STATUT FAMILIAL

COMMENT ?

Technique envisageable :

- Conservation d'ovocytes
- Conservation d'embryons
- Conservation du cortex ovarien

LA CONSULTATION EN 2 MOTS

La consultation est réalisée en binôme (gynécologue + biologiste).

Une consultation avec notre psychologue peut être proposée si besoin. Nous sommes disponibles pour rencontrer votre patiente, même si une prise en charge n'est à priori pas possible, afin de répondre à ses questions.

VOUS N'AVEZ RIEN À PRESCRIRE

Tous les examens seront réalisés sur place le jour de la consultation.

PRÉSERVATION FERTILITÉ DE L'HOMME



02 47 47 39 38

Du lundi au vendredi de 9h00 à 17h00

mbdr@chu-tours.fr

En dehors des horaires d'ouverture

RENDEZ-VOUS FIXÉ DANS LES 24H

- AVANT TOUT TRAITEMENT POTENTIELLEMENT STÉRILISANT
- ÂGE < 60 ANS
- QUEL QUE SOIT LE NOMBRE D'ENFANTS OU LE STATUT FAMILIAL

COMMENT ?

Technique envisageable :
cryoconservation des spermatozoïdes

LA CONSULTATION EN 2 MOTS

Le recueil de sperme est précédé d'une consultation avec un biologiste. Deux à trois prélèvements de sperme, espacés de 2 jours minimum, sont nécessaires. Une consultation avec notre psychologue peut être proposée si besoin.

PRESCRIRE

- « Autoconservation de spermatozoïdes »
- Sérologies: Hépatite B (Ag Hbs, Ac anti-Hbc, Ac anti-Hbs), Hépatite C (Ac anti-VHC), VIH, Syphilis