

# LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ DES PATIENTS EN HÉMATOLOGIE ADULTE



**Lucie LAEMMEL**  
Interne de Biologie médicale  
CHU de Bordeaux

**façon pratique les principes légaux inhérents à la proposition d'une préservation de la fertilité (PF), les effets des chimiothérapies sur les gamètes, les techniques de préservation, la contraception sous chimiothérapie et le suivi de la fertilité post-chimiothérapie. Les données présentées sont en accord avec les recommandations de l'InCa 2021<sup>2</sup>, chez les patients adultes suivis en hématologie.**

**Les cancers hématologiques concernent 45 000 nouveaux patients chaque année en France métropolitaine et leur incidence est en augmentation<sup>1</sup>. Les progrès thérapeutiques récents contribuent à améliorer la survie de nos patients et avec elle apparaît la nécessité de proposer la meilleure prise en charge de l' « après-cancer ». Parmi les questions centrales de la prise en charge des patients d'hématologie se pose celle d'un projet parental pour les patients en âge de procréer.**

**Cet article a pour objectif de détailler de**



La PF appartient depuis 2004 aux techniques d'AMP (Assistance Médicale à la Procréation) et répond donc à certaines règles notamment sur l'âge maximum pour en bénéficier. Un remboursement par la Sé-



curité Sociale est possible jusqu'au 60<sup>ème</sup> anniversaire chez l'homme et 43<sup>ème</sup> anniversaire chez la femme. À noter que les ovocytes et embryons sont utilisables jusqu'au 45<sup>ème</sup> anniversaire chez la femme. Les tissus germinaux conservés au-delà de 45 ans sont utilisables jusqu'à 49 ans pour la restauration de la fonction hormonale.

Le code de la Santé Publique (article L2141-11) rappelle 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 ou du prélève-

ment 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 ». Le Plan Cancer 2014-2019, qui mettait notamment l'accent sur la vie après-cancer, conseille d'aborder la problématique de la préservation de la fertilité dès la consultation d'annonce. Cette recommandation a été également mise en avant dans la stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2023.

## Chez la femme

La toxicité des traitements sur la gamétogénèse repose à la fois sur des caractéristiques du traitement et de la patiente. Les trois principaux facteurs de risque d'altération de la fonction ovarienne sont l'âge de la patiente, le type de chimiothérapie et la dose totale de chimiothérapie.

La fonction ovarienne physiologique décline avec l'âge et la toxicité sera d'autant plus forte chez une femme de plus de 30-35 ans. Par ailleurs, toutes les chimiothérapies ne sont pas équivalentes en termes de gonadotoxicité. Elle est majeure pour les **agents alkylants** (cyclophosphamide, melphalan, busulfan, procarbazine, thiotépa) en raison de leur mode d'action non spécifique du cycle cellulaire et de leur impact sur les follicules ovariens en croissance et les ovocytes<sup>3</sup>. Il n'y a pas de risque de gonadotoxicité démontrée pour les anthracyclines, les antimétabolites, les dérivés du platine, les taxanes, les alcaloïdes de la pervenche, l'etoposide et les thérapies ciblées. La toxicité est également dépendante de la **dose totale de chimiothérapie reçue**. Dans l'étude de Levine et al.<sup>4</sup> qui s'est intéressée à la fertilité post-rémission de cancer, il a été retrouvé un risque significativement majoré d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) pour des doses de Cyclophosphamide (CED = dose équivalente de cyclophosphamide) supérieures 6 g/m<sup>2</sup> et de Procarbazine supérieures à 4 g/m<sup>2</sup>, chez 2930 patientes ayant survécu à un cancer pédiatrique.

Ces différents éléments ont conduit à la recommandation de l'InCa de proposer de façon systématique une **consultation de préservation de la fertilité** pour toute patiente de moins de 38 ans devant recevoir un protocole de soins comprenant des agents alkylants bifonctionnels à haute toxicité ovarienne (procarbazine, cyclophosphamide, busulfan, melphalan). Entre 38 et 40 ans, il convient de discuter au cas par cas l'indication de préservation de la fertilité. L'InCa recommande également de doser l'AMH (hormone

anti-mulhérienne) au diagnostic de cancer de toute femme en âge de procréer. L'AMH est une hormone sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules en croissance. Son taux plasmatique est étroitement corrélé au compte échographique des follicules **antraux**<sup>5</sup>. Le dosage à distance sera utile pour l'évaluation du risque d'IOP.

En pratique, l'hématologue doit orienter la patiente vers un médecin spécialiste de la reproduction de son centre lors de l'introduction d'une chimiothérapie pourvoyeuse de gonadotoxicité mais peut informer la patiente des différentes techniques de préservation utilisées. Chez la femme pubère, il en existe trois principales : la cryoconservation ovocytaire après traitement de stimulation, la maturation in vitro, la cryoconservation embryonnaire et de tissu ovarien. La cryoconservation embryonnaire est peu réalisée en pratique car la réimplantation de l'embryon n'est pas possible si le couple est séparé ou l'un des membres décédé. L'objectif étant de préserver la fertilité de la patiente et non du couple, on propose en priorité les autres techniques.

Le choix va alors dépendre du degré d'urgence d'initiation de la chimiothérapie, de la gonadotoxicité présumée de la chimiothérapie à venir et du délai. En hématologie, la prise en charge doit souvent se faire en urgence ou dans un délai rapide de quelques jours. La technique de choix est alors la **cryopréservation de tissu ovarien**. Celle-ci se réalise au bloc opératoire, par coelioscopie et ne nécessite pas de stimulation ovarienne. Elle est indépendante du moment du cycle et repose sur la congélation d'ovocytes immatures au sein de leurs follicules. C'est également la seule technique à pouvoir être proposée si la chimiothérapie a déjà débuté. En effet, dans une étude prospective avec analyse rétrospective des données de 25 patientes traitées pour des hémopathies diverses, il n'a pas été retrouvé de différence en termes de retour à la

fonction ovarienne ni de grossesse entre les patientes pré-exposées ou non à la chimiothérapie au moment de la préservation<sup>6</sup>.

À l'issue de la prise en charge hématologique, le tissu ovarien est réimplanté et peut être à l'origine de grossesse spontanée. Dans une étude danoise rétrospective s'intéressant à 41 femmes traitées pour un cancer (dont 10 lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens) et ayant bénéficié d'une réimplantation de tissu ovarien cryopréservé, 32 ont déclaré avoir un désir de grossesse et 10 ont pu concevoir un enfant ou plus. Dans une méta-analyse s'intéressant au même type de population, le taux de femmes ayant eu un enfant après autogreffe de TO variait entre 25 et 33 %<sup>7</sup>.

Outre l'intérêt de restauration d'une fertilité, l'autogreffe de tissu ovarien permet une restauration de la fonction hormonale ovarienne dans 85 à 95 %<sup>7</sup> des cas et donc de retarder l'apparition d'une ménopause précoce (syndrome climatérique, ostéoporose, risque cardiovasculaire, etc). Le retour de la fonction ovarienne, soit le retour des règles, a eu lieu en moyenne  $4 \pm 1,5$  mois<sup>1-8</sup> après la greffe<sup>8</sup>.

Il existe cependant un risque de localisation ovarienne de la pathologie initiale. En hématologie, les cancers les plus à risque de localisation ovarienne sont les lymphomes de Burkitt et les leucémies aiguës<sup>9</sup>. Une analyse anatomopathologique est donc réalisée avant la réimplantation ainsi qu'une étude en biologie moléculaire pour s'assurer de l'absence de localisation de la maladie initiale. Concernant les patientes atteintes de leucémie aiguë, il est recommandé de réaliser la cryopréservation de tissu ovarien non pas au diagnostic mais à l'obtention de la rémission et notamment avant un conditionnement d'allogreffe.

Concernant les facteurs influençant l'efficacité de la technique, les données suggèrent qu'un âge supérieur à 35 ans lors de la cryoconserva-

tion de tissu ovarien semble altérer les taux de grossesse après greffe de tissu ovarien. Des taux de naissances de 28 % pour les femmes de moins de 35 ans et de 15 % pour les femmes de 35 ans et plus ont été rapportés dans une étude allemande analysant les données de 74 patientes traitées pour cancer<sup>10</sup>. En outre, la densité folliculaire du tissu greffé supérieure à 0,3 follicule/mm<sup>3</sup> semble être corrélée à une meilleure reprise de la fonction ovarienne ainsi qu'à une incidence cumulée de grossesse plus élevée<sup>5</sup>.

En cas d'urgence, la maturation ovocytaire in vitro est une alternative consistant à récolter des ovocytes immatures sans stimulation, soit in vivo via ponction transvaginale soit ex vivo sur pièce d'ovariectomie. Il existe peu de données sur l'efficacité de cette technique en préservation de la fertilité.

## Chez l'homme

Chez l'homme, la problématique de PF est moindre que chez la femme puisque la préservation est plus simple. L'InCa recommande donc de proposer **systematiquement** la préservation de spermatozoïdes par masturbation à tout homme pubère qui va bénéficier d'un traitement anticancéreux, indépendamment de sa toxicité. Le recueil se déroule au CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Spermé humain).

De façon pratique, il faut prévoir chez ces patients idéalement deux à trois recueils avec respect, dans

En cas de prise en charge hématologique non urgente, l'option de choix est la **cryoconservation ovocytaire**, nécessitant une stimulation ovarienne de 12 à 14 jours par injections quotidiennes d'hormones gonadotropes. Il convient de surveiller le risque thrombo-embolique et de récuser les patientes présentant des tumeurs hormono-dépendantes. Le recueil ovocytaire est ensuite réalisé au bloc opératoire par voie endovaginale avec congélation des ovocytes matures. En moyenne, 8 ovocytes matures sont obtenus par cycle de stimulation. Ces ovocytes sont ensuite fécondés in vitro (FIV) lorsque la patiente et son partenaire déclarent un désir de grossesse et en cas de succès, l'embryon recueilli est ensuite réimplanté.

Le succès de la technique est largement dépendant de l'âge de la patiente lors de la cryoconservation et du nombre d'ovocytes autoconser-

la mesure du possible, d'un délai d'abstinence (rapports sexuels ou masturbation) de 2 à 7 jours. Les sérologies VIH, VHB (AgHBs, Ac anti HBs, Ac anti HBc) et VHC doivent être inférieures à 6 mois. En cas de positivité des sérologies, un avis spécialisé est à demander.

Dans une large étude rétrospective conduite par les 23 CECOS régionaux<sup>12</sup> analysant les données de 4535 patients AJA d'un âge médian de 18 ans traités pour un cancer (dont 1720 lymphomes et 651 leucémies), 99 % des patients ont pu récolter un échantillon de sperme mais 388 de

vés. Dans la publication de Cobo et al.<sup>11</sup>, chez 1073 femmes suivies pour un cancer (64,6 % cancer du sein, 11,6 % lymphome de Hodgkin et 5,2 % lymphome non Hodgkinien) et ayant opté pour une PF par cryoconservation ovocytaire, le taux de naissance au décours de la FIV était nettement influencé par le nombre d'ovocytes collectés, ce chiffre dépendant lui-même de l'âge de la patiente. Le nombre d'ovocytes collectés varie en effet de 15,4 +/- 8,8 chez les femmes de moins de 26 ans à 9,9 +/- 8,0 chez les femmes de 36-40 ans. Toujours chez ces patientes suivies pour un cancer, le taux cumulé de natalité en fonction du nombre d'ovocyte obtenu variait de 9,1 % pour 5 ovocytes à 62 % pour 12 ovocytes.

C'est donc une technique efficace mais nécessitant un délai de trois à quatre semaines avant de débiter le traitement, rarement compatible avec les pathologies hématologiques.

ces prélèvements n'ont pas pu être congelés car defectueux (volume trop faible, hypomobilité des spermatozoïdes, oligo- ou azoospermie).

De plus, il semblerait que l'existence même d'une maladie hématologique affecte la qualité du sperme. Dans une étude ayant recueilli les informations sur 257 patients suivis pour des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes non Hodgkiniens, le nombre de spermatozoïdes vivants et/ou mobiles est plus faible que dans le groupe contrôle, ajusté sur l'âge et la durée d'abstinence avant recueil<sup>13</sup>.

## Contraception sous chimiothérapie

Chez la femme en âge de procréer traitée pour un cancer hématologique, la contraception a un double objectif : contraceptif et aménorrhiant, notamment dans un contexte thrombopénique. Les microprogestatifs continus ou les injections d'Enantone (agoniste de la GnRH) mensuelles sont recomman-

dées. La pilule œstro-progestative est à évaluer en fonction du risque thrombo-embolique. Le DIU (dispositif intra-utérin) est à proscrire en raison des risques de saignement et infectieux majorés.

Chez l'homme, le port du préservatif est conseillé afin de limiter le risque de passage de chimiothérapie par

le liquide séminal via les muqueuses du ou de la partenaire. Celui-ci est à poursuivre dans les 18-24 mois après la fin du traitement en raison des risques mutagènes théoriques<sup>14</sup>.

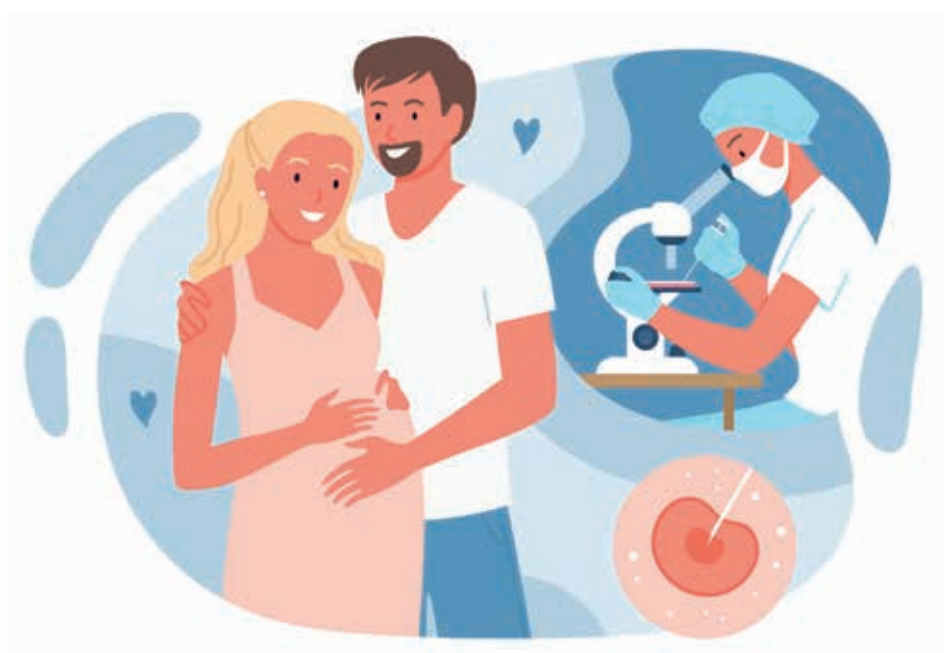
## Suivi post-chimiothérapie

Il est conseillé d'assurer ce suivi par un médecin spécialiste de la reproduction.

*Pour la femme*, la récupération des cycles menstruels survient en général dans l'année suivant la fin de traitement, mais ne reflète pas la réserve ovarienne sous-jacente. Il est conseillé de doser l'AMH (hormone anti-mulhérienne) dans les 12 à 24 mois suivant la fin du traitement pour évaluer la risque d'IOP (insuffisance ovarienne prématurée). Il a été démontré qu'un taux d'AMH indétectable à la fin du traitement anticancéreux était prédictif d'une récupération ovarienne nulle avec survenue d'une IOP<sup>15</sup>.

Tout de même, si la patiente ne souhaite pas de grossesse, il convient de poursuivre une contraception car le risque de grossesse spontanée n'est pas nul.

Lorsque la préservation de la fertilité n'a pas pu être réalisée avant traitement, il est souhaitable de proposer une technique de PF à distance de la fin des traitements, par vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne. Les critères d'éligibilité



reposent alors sur la reprise des cycles menstruels et des marqueurs de réserve ovarienne satisfaisants (à minima dosage de l'AMH, +/- associé au compte des follicules antraux par échographie pelvienne).

*Pour l'homme*, il est recommandé d'évaluer la reprise de la spermatogénèse et de la fonction endocrine

du testicule par spermogramme et dosage de la LH, FSH, testostérone et inhibine B dans l'année suivant le traitement. En raison du risque mutagène théorique, il est conseillé de poursuivre une contraception pendant 18-24 mois après la fin du traitement<sup>17</sup>.

## En pratique

Des données récemment publiées permettent de répondre plus précisément aux questions des patients. Le **lymphome de Hodgkin (LH)** représente une des pathologies où la question de la fertilité se pose le plus en raison de la grande efficacité des traitements de chimiothérapie et l'âge jeune des patients<sup>18</sup>.

Les recommandations de l'ESMO<sup>19</sup> classent les régimes de polychimiothérapie en trois groupes de gonadotoxicité qui sont fonction du risque d'aménorrhée qu'ils induisent. Le régime ABVD (Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine), quel que soit le nombre de cures employées, est d'une gonadotoxicité faible et s'associe à un risque minime d'IOP. Le régime escBEACOPP (Bleomycine, etoposide, cyclophosphamide, prednisone, procarbazine)

contient des doses importantes de cyclophosphamide et de procarbazine, deux molécules gonadotoxiques. Les schémas n'employant pas plus de deux cures d'escBEACOPP appartiennent toutefois aussi à la catégorie des régimes à faible gonadotoxicité selon l'ESMO. En effet, il a été démontré que le risque d'aménorrhée était d'une manière générale très faible chez les patientes traitées selon un schéma « 2+2 » (2 cures d'escBEACOPP et 2 cures d'ABVD), avec un taux de retour de cycles et de grossesses comparables aux patientes traitées par ABVD seul, sauf chez les patientes de plus de 35 ans au moment du traitement<sup>20</sup>.

Parmi les patients des essais allemands HD13 (ABVD vs AVD dans les LH localisés favorables), HD14 (4 cy-

cles d'ABVD versus 2 escBEACOPP + 2 ABVD dans les LH localisés défavorables) et HD15 (6-8 cycles escBEACOPP versus 8 cycles de BEACOPP-14 dans les LH avancés) ont pu être analysés 1323 patients par le groupe allemand<sup>21</sup>. On peut retenir de cette analyse trois messages :

- L'intensité de la chimiothérapie affecte les taux d'hormones circulants : chez les femmes, le taux d'AMH, reflet de la réserve ovarienne, est abaissé chez les patientes traitées par BEACOPP (tous âges) et les patientes de plus de 30 ans traitées par ABVD. Chez les hommes, les taux de FSH et d'inhibine B (marqueurs de la fertilité) sont abaissés chez la moitié des patients d'HD14 et chez 88 % des patients d'HD15.

- Le retour des règles survenait chez 90 % des patientes traitées pour un LH localisé favorable dans l'année suivant le traitement, tous âges confondus. Chez les patientes de plus de 30 ans traitées pour un LH défavorable, les règles réapparaissent de façon régulière chez 45 % des femmes.
- Les patients, hommes et femmes confondus, traités pour un LH avancé, présentent des taux de naissance plus bas que les patients des autres groupes. En effet, sur les 52 % de femmes et 32 % d'hommes d'HD15 qui déclaraient un désir d'enfant, seuls 15 % et 12 % respectivement ont rapporté la naissance d'un enfant dans les 4 ans post-traitement.

Concernant le schéma AHL2011 (eBEACOPP<sub>x2</sub> + désescalade ABVD si TEP2 négatif) utilisé fréquemment en France pour les patients suivis pour un LH avancé, les données montrent que la désescalade sur une stratégie TEP guidée permet une diminution du risque d'insuffisance ovarienne prématurée pour les femmes et une qualité de sperme plus rapidement normalisée chez les hommes, par rapport au groupe sans désescalade<sup>22</sup>.

Dans les données de vie réelle, les registres des pays nord-européens sont d'une grande aide. Dans l'étude de Entrop et al.<sup>23</sup> ont été analysés les taux de naissance de plus de 2000 patients âgés de 18 à 40 ans, traités pour un lymphome de Hodgkin par ABVD ou BEACOPP entre 1995 et 2018 en Suède, Norvège et Danemark. Pour les 75 % des patients analysés ayant bénéficié d'un traitement par ABVD, les taux de naissance sont identiques à la population contrôle (51,8 naissances / 1000 personnes-années pour les femmes et 48,1 pour les hommes). Pour les patients traités par BEACOPP, les données sont également rassurantes pour les femmes (44,8 naissances / 1000 pers-années) mais ce chiffre descend à 25,1 naissances / 1000 pers-années pour les hommes traités par BEACOPP. À noter cependant

que ces chiffres concernent des patients ayant bénéficié de 6 à 8 cures de BEACOPP.

Dans une étude rétrospective multicentrique française publiée par Machet et al.<sup>24</sup> sur les 67 patientes traitées par ABVD pour un lymphome de Hodgkin, le taux de grossesse, le temps jusqu'à obtention d'une grossesse, les complications obstétricales et néonatales et les besoins en AMP étaient également similaires aux femmes contrôles.

L'utilisation plus large du BEACOP-Dac (Dacarbazine à la place de la Procarbazine), sans limiter l'efficacité du traitement<sup>25</sup> devrait encore diminuer les effets gonadotoxiques chez les patients traités pour un LH. Même si les équivalences de dose de cyclophosphamide (CED en anglais pour cyclophosphamide équivalent dose) des régimes BEACOPP et BEACOPDac restent proches, l'essai européen pédiatrique Euronet PHL C1 a démontré un impact positif et significatif de la substitution de la procarbazine par la dacarbazine sur la fonction ovarienne<sup>26</sup>.

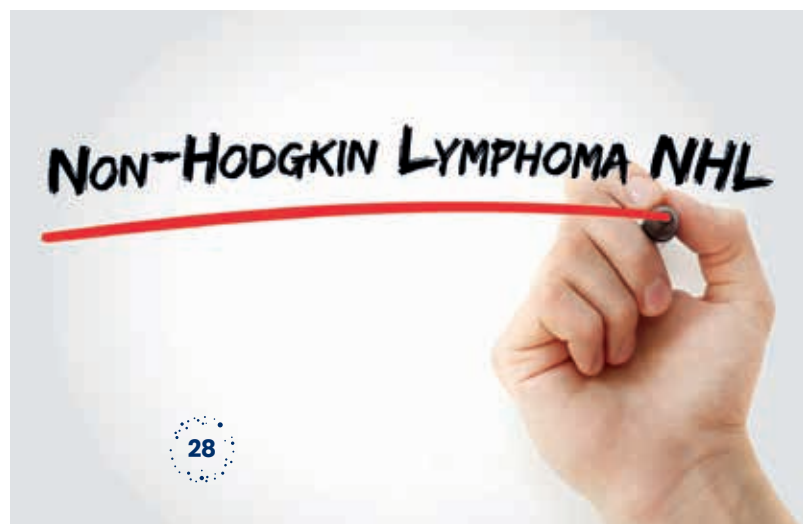
Dernièrement ont été rapportées à l'EHA 2024 les données d'efficacité<sup>27</sup> et de gonadotoxicité<sup>28</sup> du BrECADD (Brentuximab-Vedotin, Etoposide, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Dacarbazine, Dexaméthasone) en comparaison au eBEACOPP chez des patients traités en première ligne pour un LH avancé. L'objectif de l'abstract de Ferdinandus et al. était d'étudier le temps de récupération de la fonction gonadique après chimiothérapie. Cette altération était définie par un taux de FSH > 25 U/L chez la femme et > 15 U/L chez l'homme. Sur la cohorte de 1183 patients en âge de procréer (POCB en

anglais pour Patients of Childbearing Potential), soit les femmes < 40 ans et les hommes < 50 ans dont les taux de FSH étaient disponibles (N = 766), la récupération de la fonction gonadique à 3 ans de la chimiothérapie était significativement meilleure dans le groupe BrECADD (94 % vs 73 %, p<0,0001) et notamment chez les femmes de plus de 35 ans (83 % vs 23 %, p<0,0001). Plus de naissances ont été rapportées dans le groupe BrECADD que eBEACOPP (57 vs 38, maternité et paternité confondues) mais il est difficile de conclure en raison d'un suivi limité.

Chez les patientes suivies pour un LH, les deux paramètres guidant le choix de la technique de PF sont donc principalement le régime de chimiothérapie et l'âge de la patiente.

Concernant les patients jeunes suivis pour des **lymphomes non hodgkiniens (LNH)**, on peut noter que l'ESMO classe l'immunochimiothérapie R-CHOP comme à risque gonadotoxique intermédiaire pour les patients de plus de 35 ans et gonadotoxique faible pour les moins de 35 ans.

À nouveau dans un registre nord-européen<sup>29</sup>, sur les 2090 patients âgés de 18 à 40 ans diagnostiqués d'un LNH, agressif (66 %) ou indolent (33 %), traités par chimiothérapie, il n'existe pas de différence significative sur le taux de naissance 10 ans après le diagnostic, que le lymphome soit agressif ou indolent. À noter cependant que ce taux est diminué pour les patients suivis pour LNH agressif dans les 3 premières années post-traitement (HR = 0,43 femmes, 0,61 homme), mais rejoint celui des contrôles (sujets sains) au-delà. Il n'a pas été observé



de différence pour les LNH indolents dans les 3 premières années post-traitement. On note également plus d'enfants nés via AMP pour les patients suivis pour LNH agressifs (hommes et femmes) et LNH indolents (hommes seulement) par rapport aux sujets sains.

Les régimes de chimiothérapie de conditionnement des **allogreffes et autogreffes** sont classées comme à haut risque gonadotoxique, et chez la femme, sans prendre en compte l'âge de la patiente. Leur toxicité est d'autant majorée en cas d'irradiation corporelle totale (ICT)<sup>30</sup>.

Les patientes allogreffées présentent des difficultés à concevoir, puisque dans une étude française<sup>31</sup>, sur 63

patientes allogreffées avant l'âge de 35 ans, essentiellement pour une leucémie aiguë (29 patientes), 74 % présentent une IOP et ce risque augmente significativement en cas de conditionnement myéloablatif (MAC). Sur ces 63 patientes suivies en médiane pendant 12,2 ans, treize grossesses ont été rapportées, dont huit spontanées et cinq via AMP. Il est important de noter que presque la moitié des patientes ne désiraient pas de grossesse et déclaraient que la maladie et les traitements étaient en cause.

Dans une méta-analyse incluant 14 études et 744 patientes, le taux de femmes ayant débuté une grossesse après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

était estimé à 25% (N = 240) et après une allogreffe de CSH à 22 % (N = 198)<sup>32</sup>.

Chez les hommes allogreffés, il semble que l'âge jeune au moment de l'allogreffe (plus ou moins de 25 ans) et l'absence de maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique permettent un meilleur retour à une spermatogénèse<sup>33</sup>. Sur les 39 patients de l'étude, majeurs au moment de l'allogreffe et à plus de 2 ans de rémission complète post-greffe, 11 (28 %) retrouvaient une spermatogénèse, mais qui était anormale pour tous les patients avec la présence d'une téatospermie (anomalies morphologiques des spermatozoïdes).

## Chez l'enfant

Quelques mots sur la prise en charge de la fertilité de l'enfant atteint de cancer, puisque la leucémie aiguë lymphoblastique est le premier cancer pédiatrique devant les tumeurs du SNC et les lymphomes<sup>34</sup>.

**Chez la petite fille** prépubère, la seule technique disponible est la cryoconservation de tissu ovarien (CTO). La réutilisation du tissu ovarien à l'âge adulte est cependant rare. Dans une étude rétrospective française<sup>35</sup> analysant le devenir de 418 filles de moins de 15 ans ayant bénéficié d'une CTO entre 1998 et 2018 en parallèle du traitement de pathologies malignes et bénignes (76 pour leucémie aiguë), seules trois patientes ont bénéficié de la greffe du tissu ovarien au décours de la prise en charge oncologique : une pour induction de la puberté, deux pour restauration de la fertilité. Aucune grossesse n'a été rapportée au moment de la publication des résultats. Par ailleurs, peu de cas de grossesse après CTO chez les petites filles ont été publiés<sup>36, 37, 38</sup>.

Concernant les grossesses rapportées chez des patientes traitées dans l'enfance pour un cancer pédiatrique, leur risque d'infertilité (défini comme l'absence de conception après plus d'un an d'essai) est retrouvé majoré dans une large étude rétrospective

américaine<sup>39</sup>. Cette étude a porté sur 3551 patientes adultes traitées entre 1970 et 1981, en comparaison à un groupe contrôle de 1366 apparentées, avec un risque relatif d'infertilité de 1,48 [95% CI 1,23 - 1,78]. L'exposition aux agents alkylants et à la radiothérapie utérine était fortement corrélée à l'infertilité.

**Chez le petit garçon** prépubère il faut dans un premier temps caractériser sa maturation pubertaire, plus difficile à évaluer que chez la fille (apparition des premières règles). La spermatogénèse est en place à partir du stade III Tanner, c'est-à-dire un volume testiculaire supérieur à 5 mL, en général atteint à partir de 11 ans. Chez le garçon prépubère est proposée une conservation de la fertilité par prélèvement chirurgical d'un fragment testiculaire issu, le plus souvent, d'un seul testicule et qui sera congelé. Le testicule n'est pas retiré dans sa totalité et la croissance du volume du testicule opéré n'est pas modifiée<sup>40</sup>. Les données de la littérature de l'utilisation de tissu testiculaire congelé rapportent uniquement des résultats en recherche fondamentale sur des modèles animaux<sup>41, 42</sup>. La réutilisation du tissu est donc pour l'instant non réalisée en pratique courante.

Les hommes traités dans l'enfance pour un cancer pédiatrique présentent des altérations de la fertilité. La même équipe que dans la précédente étude menée chez les femmes s'est intéressée à la prévalence de l'infertilité chez des hommes survivants d'un cancer pédiatrique, en comparaison à leurs apparentés<sup>43</sup>. Ces patients avaient également été diagnostiqués et traités entre 1970 et 1986. Parmi 938 patients, 46 % ont déclaré des problématiques d'infertilité, contre 17,5 % chez les apparentés (RR = 2,64 95% CI 1,88 - 3,70). La prévalence d'oligospermie et asthénozoospermie (diminution de la mobilité) était augmentée chez les patients.

Dans les deux sexes, le début de la puberté est surveillé cliniquement et biologiquement par les dosages hormonaux. Une supplémentation en hormones sexuelles peut être nécessaire en cas de retard pubertaire. Ce suivi est classiquement réalisé les pédiatres endocrinologues. Un cas de puberté induite par autogreffe de tissu ovarien a déjà été décrit<sup>44</sup>.



## Messages clés

- Recommandation de consultation de préservation de la fertilité pour tout patient de moins de 60 ans et toute patiente de moins de 43 ans qui va bénéficier d'un traitement d'une hémopathie.
- Dosage de l'AMH au diagnostic de cancer des femmes en âge de procréer.
- Gonadotoxicité majeure pour les agents alkylants, moindre pour les autres chimiothérapies.
- Plusieurs techniques de préservation de la fertilité chez la femme, à discuter en fonction de l'âge, du type et de la dose de chimiothérapie, du délai après la fin d'un traitement préalable reçu ainsi que du degré d'urgence d'initiation du traitement.
- Recueil de sperme à proposer systématiquement.
- Contraception masculine et féminine systématique pendant et dans les mois suivants le traitement.
- Suivi post-chimiothérapie par un médecin spécialiste de la reproduction.
- Données de vie réelle rassurantes chez les patients suivis pour un lymphome de Hodgkin.
- Peu de grossesse au décours d'une greffe de CSH.
- Infertilité majorée chez les patients traités pour un cancer pédiatrique dans l'enfance.

**Remerciements aux Drs Carriere (gynécologue au CHU de Bordeaux) Chansel-Debordeaux (biologiste au CHU de Bordeaux) et Gayrard (oncopédiatre au CHU de Bordeaux) pour leur relecture.**

## Références

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
2. Recommandations InCa 2021 : Préservation de la fertilité chez les hommes et femmes atteints d'un cancer
3. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):673-693.
4. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study." Levine et al. *Cancer*
5. Kelsey, T. W., R. A. Anderson, P. Wright, S. M. Nelson and W. H. Wallace (2012). "Datadriven assessment of the human ovarian reserve." *Mol Hum Reprod* 18(2): 79-87.
6. Poirot, C., A. Fortin, N. Dhedin, P. Brice, G. Socie, J. M. Lacorte, J. P. Akakpo, C. Genestie, J. P. Vernant, T. Leblanc, J. Gabarre, A. Delmer, Y. Badachi, V. Drouineaud, C. Chalas, S. Egels, P. Touraine, M. Dommergues, G. Lebegue, J. P. Wolf, F. Capron, G. Lefebvre and N. Boissel (2019b). "Post-transplant outcome of ovarian tissue cryopreserved after chemotherapy in hematologic malignancies." *Haematologica* 104(8): e360-e363.
7. Jensen, A. K., S. G. Kristensen, K. T. Macklon, J. V. Jeppesen, J. Fedder, E. Ernst and C. Y. Andersen (2015). "Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark." *Hum Reprod* 30(12): 2838-2845.
8. Pacheco, F. and K. Oktay (2017). "Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis." *Reprod Sci* 24(8): 1111-1120
9. Van der Ven, H., J. Liebenthron, M. Beckmann, B. Toth, M. Korell, J. Krussel, T. Frambach, M. Kupka, M. K. Hohl, K. Winkler-Crepaz, S. Seitz, A. Dogan, G. Griesinger, F. Haberlin, M. Henes, R. Schwab, M. Sutterlin, M. von Wolff and R. Dittrich (2016). "Ninetyfive orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates." *Hum Reprod* 31(9): 2031-2041.
10. Lotz, L., R. Dittrich, I. Hoffmann and M. W. Beckmann (2019). "Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy." *Clin Med Insights Reprod Health* 13: 1179558119867357.
11. "Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and non medical reasons", Cobo et al., *American Society for Reproductive Medicine* 2021
12. Dolmans, M. M., P. Jadoul, S. Gilliaux, C. A. Amorim, V. Luyckx, J. Squifflet, J. Donnez and A. Van Langendonck (2013). "A review of 15 years of ovarian tissue bank activities." *J Assist Reprod Genet* 30(3): 305-314.
13. Daudin, M., N. Rives, M. Walschaerts, V. Drouineaud, E. Szerman, I. Koscinski, F. Eustache, J. Saias-Magnan, A. PapaxanthosRoche, R. Cabry-Goubet, F. Brugnon, D. Le Lannou, C. Barthelemy, J. M. Rigot, T. Freour, I. Berthaut, S. Giscard d'Estaing, F. Touati, M. C. Melin-Blocquaux, O. Blagosklonov, C. Thomas, M. Benhamed, F. Schmitt, J. M. Kunstmann, P. Thonneau and L. Bujan (2015). "Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS)." *Fertil Steril* 103(2): 478-486.e471
14. Bujan, L., M. Walschaerts, F. Brugnon, M. Daudin, I. Berthaut, J. Auger, J. Saias, E. Szerman, N. Moinard, N. Rives and S. Hennebicq (2014). "Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CECOS network." *Fertil Steril* 102(3): 667-674 e663
15. Bujan, L., M. Walschaerts, N. Moinard, S. Hennebicq, J. Saias, F. Brugnon, J. Auger, I. Berthaut, E. Szerman, M. Daudin and N. Rives (2013). "Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network." *Fertil Steril* 100(3): 673-680

16. Anderson, R. A., J. Mansi, R. E. Coleman, D. J. A. Adamson and R. C. F. Leonard (2017). "The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer." *Eur J Cancer* 87: 58-64.
17. Martinez, G., M. Walschaerts, M. Le Mitouard, R. Borye, C. Thomas, J. Auger, I. Berthaut, F. Brugnon, M. Daudin, N. Moinard, C. Ravel, J. Saias, E. Szerman, N. Rives, S. Hennebicq and L. Bujan (2017). "Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network." *Fertil Steril* 107(2): 341-350 e345.
18. Skoetz, N.; Trelle, S.; Rancea, M.; Haverkamp, H.; Diehl, V.; Engert, A.; Borchmann, P. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013, 14, 943-952.
19. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1664-1678. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.006
20. Berhinger et al. *JCO* 2012, Berhinger et al. *Annals of Oncology* 2012
21. Reiners, T. Schober, J. H. Renno, M. von Wolff, K. van der Ven, M. Kuehr, M. Fuchs, V. Diehl, A. Engert and P. Borchmann (2013). "Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials." *J Clin Oncol* 31(2): 231-239.
22. Gonadal Function Recovery in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With a PET-Adapted Regimen: Prospective Analysis of a Randomized Phase III Trial (AHL2011) Demeestere et al. *JCO* 2021
23. Reproduction patterns among classical Hodgkin lymphoma survivors treated with BEACOPP and ABVD in Sweden, Denmark and Norway—A population-based matched cohort study : Entrop et al. *IJC* avril 2023
24. Hodgkin lymphoma and female fertility: a multicenter study in women treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine, Machet et al. *Blood Advances* 2023
25. Anna Santarsieri, Emily Mitchell, Katherine Sturgess, Pauline Brice, Peter J. Campbell, George A. Follows. Replacing Procarbazine with Dacarbazine in Escalated Beacopp Dramatically Reduces the Post Treatment Haematopoietic Stem and Progenitor Cell Mutational Burden in Hodgkin Lymphoma Patients with No Apparent Loss of Clinical Efficacy. *Blood* 2023.
26. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, Ammann RA, Anderson RA, Attarbaschi A, Bartelt JM, Beishuizen A, Boudjemaa S, Cepelova M, Claviez A, Daw S, Dieckmann K, Fernández-Teijeiro A, Fosså A, Gattenlöhner S, Georgi T, Hjalgrim LL, Hrásková A, Karlén J, Kluge R, Kurch L, Leblanc T, Mann G, Montravers F, Pears J, Pelz T, Rajić V, Ramsay AD, Stoevesandt D, Uyttebroeck A, Vordermark D, Körholz D, Hasenclever D, Wallace WH. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):125-137. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8. Epub 2021 Dec 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):e59. PMID: 34895479; PMCID: PMC8716340.
27. EHA Library. Borchmann P. 06/13/2024; 422329; S225.
28. EHA Library. Ferdinandus J. 06/13/2024; 422332; S228.
29. Reproduction patterns among non-Hodgkin lymphoma survivors by subtype in Sweden, Denmark and Norway: A population-based matched cohort study, Entrop et al. *BJHaem* 2023.
30. Yasmin E, Mitchell R, Lane S. Preservation of fertility in teenagers and young adults treated for haematological malignancies. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e149-e160. doi:10.1016/S2352-3026(20)30324-0.
31. Sexuality- and Fertility-Related Issues in Women after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Forgeard et al, *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021).
32. Gerstl B, Sullivan E, Koch J, et al. Reproductive outcomes following a stem cell transplant for a haematological malignancy in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2019;27(12):4451-4460. doi:10.1007/s00520-019-05020-8.
33. Rovó A, Tichelli A, Passweg JR, et al. Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood.* 2006;108(3):1100-1105. doi:10.1182/blood-2006-01-0176.
34. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Epidemiologie-des-cancers-pediatriques>
35. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:630-637.
36. Shapira M, Raanani H, Barshack I, et al. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination. *Fertil Steril.* 2018;109(1):48- 53.
37. Silber SJ, DeRosa M, Goldsmith S, Fan Y, Castleman L, Melnick J. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(12):2205- 2213.
38. Sonmez M, Ozkavukcu S, Sukur YE, Kankaya D, Arslan O. First pregnancy and live birth in Turkey following frozen-thawed ovarian tissue transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia who underwent cord blood transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(8):2033-2043.
39. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):873-881. doi:10.1016/S1470-2045(13)70251-1.
40. Uijldert, M., A. Meissner, A. A. de Melker, A. M. M. van Pelt, M. D. van de Wetering, R. R. van Rijn, M. van Wely, F. van der Veen and S. Repping (2017). "Development of the testis in pre-pubertal boys with cancer after biopsy for fertility preservation." *Hum Reprod* 32(12): 2366-2372.
41. Fayomi, A. P., K. Peters, M. Sukhwani, H. Valli-Pulaski, G. Shetty, M. L. Meistrich, L. Houser, N. Robertson, V. Roberts, C. Ramsey, C. Hanna, J. D. Hennebold, I. Dobrinski and K. E. Orwig (2019). "Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring." *Science* 363(6433): 1314-1319.
42. Fayomi, A. P. and K. E. Orwig (2018). "Spermatogonial stem cells and spermatogenesis in mice, monkeys and men." *Stem Cell Res* 29: 207-214.
43. Wasilewski-Masker K, Seidel KD, Leisenring W, et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Cancer Surviv.* 2014;8(3):437-447. doi:10.1007/s11764-014-0354-6.
44. Poirot C, Abirached F, Piver P, et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue, (2012) *The Lancet* S0140-6736(11)61781-9.