

COMPTE RENDU DE LA TABLE RONDE VIRTUELLE CANCER ET FERTILITE

POINT DE VUE D'UNE PATIENTE

Éléments clés :

- Le projet de préservation de la fertilité représente un espoir et un des rares éléments positifs dans le parcours de soins oncologique.
- Concrétiser un projet de grossesse à l'issue de la prise en charge oncologique peut constituer un facteur motivationnel pour supporter la lourdeur des soins liés au traitement du cancer.
- Il est appréciable que le délai à partir duquel ce projet peut être envisagé soit rapidement précisé : les délais peuvent parfois être longs, notamment en cas de traitements prolongés (ex : hormonothérapie dans le cancer du sein).

LA PRESERVATION DE LA FERTILITÉ

Qui doit aborder la question de la fertilité ?

Tout professionnel de santé (médecin traitant, gynécologue, oncologue,...) qui est partie prenante au cours du diagnostic de la maladie peut évoquer cette question et orienter le (la) patient(e) vers les interlocuteurs adéquats.

A quel moment ?

Assez tôt dans la prise en charge initiale car certaines méthodes sont longues à mettre en place. Cependant, il est nécessaire d'avoir une idée assez précise du diagnostic et du traitement qui sera réalisé afin de déterminer si une préservation de fertilité est possible/nécessaire et de choisir la méthode la plus adaptée.

La consultation d'onco-fertilité est désormais plutôt bien intégrée dans le parcours de soins des patients.

Le parcours de préservation de la fertilité : quand et auprès de qui ?

Le Plan Cancer 2014-2019 a permis de formaliser la consultation d'information d'onco-fertilité : tout(te) patient(e) doit pouvoir y avoir accès, quel que soit son lieu de prise en charge.

La plupart des régions sont organisées sous forme de plateformes qui mettent en relation les centres d'oncologie avec les centres de procréation médicalement assistée (PMA).



Parkours

Agir pour améliorer le parcours de soins en oncologie & hématologie

Cancer et fertilité

L'organisation diffère cependant selon les centres. La consultation peut avoir lieu :

- directement sur le site,
- au cours d'une consultation-relai,
- ou directement au centre de PMA.

Ce plan cancer a permis de formaliser les liens entre les centres de cancérologie et les centres de PMA et de fluidifier les échanges.

Cas particulier de la prise en charge des hommes adultes :

La moindre complexité des méthodes de préservation de la fertilité masculine fait qu'ils peuvent être adressés directement en centres de médecine de la reproduction. La prise en charge est également souvent plus rapide.

Quand faire une préservation de fertilité ?

Cela dépend du risque d'hypofertilité.

Définition :

Le risque d'hypofertilité/aménorrhée varie selon le type de cancer et son traitement.

On définit plusieurs catégories de risque :

- Haut risque d'hypofertilité/aménorrhée : > 80%
- Risque intermédiaire d'hypofertilité/aménorrhée : entre 40 et 60%
- Risque faible d'hypofertilité/aménorrhée : < 20%

Indications :

Selon le traitement :

- Chimiothérapies : les alkylants (ex : cyclophosphamide) constituent la classe la plus à risque (jusqu'à 80% de risque d'insuffisance ovarienne à distance). Cependant, ce dernier est variable selon la dose et les associations avec d'autres molécules de chimiothérapie (qui peuvent encore potentialiser davantage ce risque).
- Radiothérapie : il existe un risque de gonadotoxicité uniquement en cas d'irradiation ovarienne (cas des cancers pelviens et digestifs). L'insuffisance ovarienne est quasi constante si la dose d'irradiation délivrée sur les ovaires est > 15 Gy.
En cas d'irradiation utérine, le risque est variable :
 - De 15 à 30 Gy : le risque d'hypofertilité reste cependant est très faible.
 - Au-delà de 45 Gy (chez l'adulte), l'utérus devient impropre à la grossesse.
- Cas particulier des traitements innovants de type thérapies ciblées et immunothérapie : peu de données dans la littérature, peu de recul, toxicité inconnue à ce jour. La préservation est donc envisageable par principe de précaution.

Selon le cancer :

Les 2 indications les plus fréquentes sont :

- Le cancer du sein,
- Les maladies hématologiques.

⇒ **Le cancer du sein :**

La toxicité est liée à la chimiothérapie.

Elle dépend de l'âge de la patiente :

chez la femme > 40 ans : le risque de toxicité est élevé (> 80%).

entre 30 à 39 ans, le risque est modéré (40 à 60%).

avant 30 ans, le risque reste faible (< 20%).

Si la chimiothérapie comprend du cyclophosphamide, le risque à distance est multiplié par 2.

Cas particulier des tumeurs hormonodépendantes : l'indication à une hormonothérapie au long cours (jusqu'à 10 ans) contre-indique toute grossesse sur cet intervalle.

⇒ **Les maladies hématologiques :**

Les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer sont le lymphome de Hodgkin et les lymphomes non Hodgkiniens.

Le risque est variable selon la chimiothérapie réalisée :

en cas de schéma de type ABVD: le risque est très faible si le sujet a moins de 30 ans et faible si ce dernier à plus de 30 ans.

en cas de schéma de type BEACOPP ou CHOP : le risque est intermédiaire.

en cas de greffe de moelle : le risque est majeur (de 80 à 100 %).

⇒ **Autre indication moins fréquente : les cancers gynécologiques.**

Le risque est essentiellement lié à la chirurgie (hystérectomie, annexectomie). Dans ce cas, aucune préservation n'est possible.

Dans certaines situations bien précises comme le cancer du col utérin de petit stade ou certains types de tumeurs ovarienne, une chirurgie de préservation de la fertilité est possible. Le risque est alors lié aux effets de la radiothérapie locale.

Selon l'évolution prévisible de la maladie :

Il est important de prendre en compte les traitements ultérieurs envisageables en cas d'échec. En absence de préservation de fertilité initiale et lorsqu'une escalade thérapeutique plus toxique est décidée, il est alors trop tard pour l'envisager.

⇒ **Doit-on tenir compte du pronostic de la maladie ?**

Non. Les recommandations actuelles considèrent qu'il n'y a pas lieu d'en tenir compte. Ne pas négliger le fait que la consultation d'onco-fertilité constitue l'un des rares moments positifs dans le parcours oncologique des patients.

Selon les paramètres biologiques de fertilité :

Il peut être décidé de proposer (ou non) une préservation de fertilité selon :

ParKours

Agir pour améliorer le parcours de soins en oncologie & hématologie

Cancer et fertilité

- L'âge de la patiente : pour proposer une congélation d'ovocytes, il est usuel de considérer une limite d'âge à 40 ans (probabilité de grossesse très faible au-delà). Pour un prélèvement du cortex ovarien, considérer une limite d'âge à 38 ans (pas de grossesse décrite dans la littérature au-delà),
- Le stock ovocytaire au diagnostic : s'il est bas, la préservation de fertilité risque d'être peu efficace (car peu d'ovocytes à congeler). Si la réserve ovarienne est très bonne, le stock restera probablement correct au-delà du traitement par chimiothérapie. Il s'agit d'un facteur de bon pronostic.

Selon le souhait du (de la) patient(e) :

Toujours en tenir compte même si risque théorique est faible.

Les méthodes utilisées en France

Chez l'homme :

Très simple : prélèvement de sperme recueilli par masturbation.

Rapide : organisable en 24h.

Chez le garçon non pubère :

Sous anesthésie, prélèvement de pulpe testiculaire. Ce dernier est ensuite congelé.

A noter que la réutilisation de ce tissu n'est pour le moment pas possible mais des travaux de recherche sont en cours.

Chez la fille non pubère :

Prélèvement de cortex ovarien puis congélation de ce dernier.

Chez la femme pubère :

La méthode dépend de l'âge :

- Pour une congélation ovocytaire : la limite supérieure est fixée à 40 ans.
- Pour une congélation du cortex ovarien : la limite supérieure est fixée à 38 ans.
- L'âge minimal dépend de la maturité ovocytaire (il n'existe pas de données bibliographiques sur la réutilisation d'ovocytes congelés à un très jeune âge). On considère qu'avant 15-16 ans, il y a un risque que les ovocytes ne résistent pas bien à la décongélation et qu'ils ne soient pas suffisamment matures.

Les 2 techniques les plus utilisées sont :

- La vitrification ovocytaire :
Même procédé que la fécondation in vitro (FIV) : stimulation ovarienne par injections sous-cutanées (SC) d'hormones (FSH ou LH) pendant 15 jours environ.
Objectif : permettre la maturation de plusieurs ovocytes.
Inconvénient : ce délai n'est pas compatible avec les chimiothérapies urgentes.
Récupération des ovocytes par ponction par voie vaginale.

Parkours

Agir pour améliorer le parcours de soins en oncologie & hématologie

Cancer et fertilité

Possibilité de préservation de l'hymen si la patiente est vierge (le geste se fait alors sous anesthésie générale).

Technique qui n'entraîne pas de diminution du stock ovocytaire de la patiente.

Cas particulier du cancer du sein : par principe de précaution, du fait de l'utilisation d'une stimulation hormonale, tous les centres ne pratiquent pas cette méthode. Les données disponibles semblent cependant rassurantes.

Cas particulier de la vitrification embryonnaire : même principe que la vitrification ovarienne mais fécondation des ovocytes avec un spermatozoïde du conjoint avant congélation. Méthode qui n'est plus proposée par tous les centres car la préservation de fertilité devient caduque en cas de séparation du couple. Initialement proposée du fait d'une meilleure conservation des embryons congelés (meilleur taux de résistance à la décongélation). Cependant, désormais, cette différence entre les deux méthodes n'est plus retrouvée lorsque la vitrification ovocytaire est pratiquée par des équipes suffisamment entraînées.

- La congélation de tissu ovarien :

Nécessite un mini geste chirurgical par endoscopie réalisé sous anesthésie générale.

Prélèvement de tout ou partie de l'ovaire.

Organisable en 3-4 jours. Il s'agit donc de la technique de référence en cas de traitement oncologique urgent. Il s'agit également de la seule technique disponible si la patiente a déjà débuté sa chimiothérapie.

Inconvénient majeur : diminue le stock ovocytaire.

2 autres solutions alternatives moins fréquentes :

- La maturation in vitro : prélèvement d'ovocytes sans maturation ovarienne. Avantage : évite le délai d'attente lié à la stimulation. La maturation est réalisée in vitro. Inconvénient : taux de grossesse assez médiocre pour le moment.
- Transposition ovarienne : déplacement chirurgical des ovaires afin de les extraire d'un champ d'irradiation.

APRES LES TRAITEMENTS : LE PROJET DE GROSSESSE

Le suivi de la fertilité ?

Prévoir un suivi gynécologique global à la fin des traitements :

- Reprendre les informations données au cours de la consultation précédant l'initiation des traitements.
- Suivi du développement pubère chez les plus jeunes. Reprise et régularité des cycles chez la femme en âge de procréer.

- Discuter un traitement hormonal en absence de reprise des cycles. Au besoin, discuter et diagnostiquer une ménopause précoce.
- Discuter des moyens contraceptifs. Il existe parfois des adaptations à prévoir (ex : contre-indications médicamenteuses).
- Plus globalement, il s'agit d'un temps privilégié pour évoquer la sexualité.

En pratique, comment se fait ce suivi de la fertilité ?

Se fait toujours de manière indirecte.

Le degré de fertilité d'une femme reste inconnu en dehors des situations de tentatives actives de procréation.

Il repose donc sur des marqueurs indirects comme la réserve ovarienne (stock d'ovocyte).

Ces principaux moyens d'évaluation sont :

- La reprise des cycles (sans que cela ne préjuge du stock ovocytaire global),
- Le dosage biologique des hormones sexuelles,
- L'évaluation morphologique des follicules en croissance (qui sont le reflet du stock) par l'intermédiaire d'un examen échographique.

Attention : ces éléments ne sont pas prédictifs des chances de grossesse naturelle mais représentent de bons arguments pour prédire la réponse potentielle en cas de stimulation ovarienne.

Quand envisager une grossesse ?

Choisir le bon moment :

- Après la reprise des cycles (donc de la fonction ovarienne).
- Considérer un délai d'un an après la chimiothérapie avant d'envisager une grossesse naturelle (afin de s'assurer de l'absence d'imprégnation ovocytaire liée aux traitements). En cas de réutilisation de matériel congelé, ce dernier n'ayant pas été exposé aux traitements, une grossesse est possible dès que cette possibilité est validée oncologiquement.

Que faire en cas de réserve ovarienne réduite ?

Important : Cela ne réduit pas pour autant la fertilité spontanée.

En cas d'absence de projet de grossesse immédiat :

- Discuter un possible délai de fertilité réduit.
- Selon les projets de la patiente, il peut être licite de proposer une congélation d'ovocytes à distance du traitement si la patiente n'exclut pas de désir de grossesse ultérieur.

Congélation ovocytaire pour réserve ovarienne réduite :

- Mêmes modalités que lorsque cela est réalisé avant traitement (repose sur une phase de stimulation, avant prélèvement puis congélation).
- Avantage : peut être réalisé plusieurs fois afin d'obtenir un stock d'ovocytaire plus conséquent.

Quelles étapes avant d'aboutir à une grossesse viable ?

Grossesse spontanée :

- Une part non négligeable des grossesses (ex : 3/4 des cas dans le cancer du sein).
- Taux de succès variable selon le contexte (ex : difficultés de procréation antérieures à la maladie...)

Les étapes :

- Généralement, une période préalable de tentatives naturelles, de durée variable selon le contexte,
- Après un délai de 6 mois de tentatives infructueuses, on propose souvent une aide médicale.

Globalement, le taux de réutilisation reste faible.

Modalités de réutilisation :

- En cas de congélation ovocytaire : décongélation puis fécondation avec spermatozoïde du conjoint ou d'un donneur, avant transfert de l'œuf fécondé chez la femme. Le taux de succès est fortement dépendant de l'âge de cette dernière (ex : en cas de congélation avant 35 ans, le taux de succès est de 42 %. Après 35 ans, ce dernier n'est plus que de 29 %).
- En cas de préservation de cortex : la réutilisation consiste en une autogreffe. Souvent, les grossesses surviennent naturellement au décours. Il faut néanmoins attendre 3 mois avant d'en envisager une. On considère un échec de greffe en absence de grossesse dans un délai d'un an. Le taux de succès de grossesse avec cette méthode est évalué à 40%.

Points de vigilance concernant la réutilisation de tissu ovarien (cortex) :

- S'assurer de l'absence de cellules cancéreuses résiduelles congelées. D'où une analyse anatomopathologique systématique avant une greffe de cortex.
- Méthode contre-indiquée en cas de tumeurs ovariennes, de métastases ovariennes au diagnostic ou de neuroblastome (risque de métastase ovarienne).

Quel suivi de la grossesse ?

Dépend du cancer, de sa prise en charge et du traitement réalisé.

Généralement : pas de risque obstétrical particulier donc pas de suivi spécifique systématique.

Certaines situations justifient un suivi obstétrical particulier :

- Certaines chimiothérapies entraînent un risque de retard de croissance intra-utérin : dans ce cas, un suivi échographique plus régulier est organisé.
- En cas d'irradiation pelvienne et notamment utérine, le suivi se fait de manière plus rapprochée et les modalités d'accouchement peuvent être modifiées.
- Une chirurgie du bassin entraîne une adaptation des modalités d'accouchement.

Où accoucher ?

Un accouchement dans une maternité de niveau 3 ne se justifie que dans des situations particulières (notamment en cas d'irradiation utérine).

Cas particulier du cancer du sein :

- Prévoir une imagerie récente avant la grossesse.
- Suivi clinique mammaire pendant la grossesse. Pas de mammographie systématique pendant cette période.

LE DON D'OVOCYTES

Dans quelles situations peut-on y avoir recours ?

C'est une option en cas d'insuffisance ovarienne prématurée, en absence de congélation d'ovocytes ou d'échec de greffe de cortex.

Quelles modalités ?

Les délais de prise en charge sont très variables selon les centres (jusqu'à 3 ans de d'attente pour certains, souvent par manque de donneurs).

De ce fait, un certain nombre de patientes se tournent vers l'étranger où les délais sont parfois nettement plus courts. Mais dans ce cas, les frais à engager sont souvent lourds.

Comment sensibiliser au don d'ovocytes ?

L'information est primordiale, notamment auprès des femmes jeunes.

L'accès a été récemment facilité par une modification de la loi encadrant le don d'ovocytes : il n'est plus nécessaire d'être parent pour être donneur.

Le seul critère désormais est d'avoir entre 18 et 37 ans.

Où faire ce don ?

En France, dans tous les CECOS.

La consultation n'engage pas systématiquement au don.

ParKours

Agir pour améliorer le parcours de soins en oncologie & hématologie

Cancer et fertilité

Comment est réalisé le prélèvement ?

Il s'agit du même processus qu'une FIV (étape de stimulation puis prélèvement des ovocytes).

POUR ALLER PLUS LOIN...

<https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/vous-accompagner/cancer-et-fertilite>

<https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/vivre-avec-un-cancer/sexualite-et-cancer/preservation-fertilite-femme-cancer.html>

<https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-et-fertilite-le-point-sur-les-connaissances>

https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_fertilite_et_cancer_web_final.pdf

https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/CANCER_FERTILITE_J2R_2011_modifiee_2013-2.pdf