

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Quatrième partie
Préservation de la fertilité



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Centre de préservation et observatoire de la fertilité du CHRU de Lille

C. DECANTER
(Lille)

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La loi du 06/08/2004 avec décret d'application du 22/12/2006 stipule que « **toute personne** peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale en vue de la réalisation d'une aide médicale à la procréation... lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité **OU** lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée... ».

CHRU de Lille - Maternité Jeanne de Flandre - Service de médecine de la reproduction -
59000 Lille

Correspondance : christine.decanter@chru-lille.fr

Les recommandations des sociétés savantes (ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*)) concluent que les patients à risque d'infertilité induite par les traitements doivent en être informés et être adressés le plus tôt possible à un médecin de la reproduction pour que toutes les options possibles de préservation de la fertilité puissent être discutées [1, 2].

Depuis 2004, une étroite collaboration entre oncologues et médecins de la reproduction a été initiée dans la région Nord-Pas-de-Calais. Le but de cette collaboration pluridisciplinaire est avant tout de proposer à chaque jeune patiente atteinte de cancer une offre de soin identique. Deux structures sont ainsi mises à la disposition des patientes et des oncologues : un centre de préservation de la fertilité offrant l'ensemble des techniques préconisées par les sociétés savantes d'oncologie et de médecine de la reproduction (cryoconservation ovarienne, congélation d'ovocytes et d'embryons, protection médicamenteuse) ainsi qu'un observatoire de la fertilité permettant le suivi longitudinal de ces patientes et de leur fonction ovarienne avant, pendant et après la chimiothérapie. Ces 2 activités sont organisées au rang régional, avec les centres d'oncologie adultes et pédiatriques, publics et privés. L'ensemble des données concernant les patientes est colligé de manière prospective de façon à pouvoir analyser en temps réel l'ensemble de nos pratiques.

I. LE CENTRE DE PRÉSERVATION

Le recrutement du centre de Lille est majoritairement représenté par les hémopathies malignes (40 %) et le cancer du sein (40 %). Les 20 autres pourcentages correspondent aux tumeurs solides autres que les tumeurs mammaires (sarcomes, tumeurs cérébrales...), aux pathologies bénignes nécessitant des traitements ovario-toxiques (pathologies auto-immunes, sclérose en plaques traitées par agents alkylants) ou aux tumeurs bénignes de l'ovaire. À ce jour, 120 tissus ovariens ont été cryopréservés. Quatre-vingts ponctions pour congélation ovocytaire ont été réalisées ; 40 pour congélation embryonnaire. Une préservation médicamenteuse par blocage ovarien (agonistes de la GnRH) est proposée systématiquement.

L'ensemble des demandes transite par une sage-femme dédiée, sous forme de fiches exhaustives détaillant la pathologie et le protocole

de chimiothérapie pressenti, nous permettant ainsi d'évaluer les risques d'infertilité future.

Les techniques de préservation de la fertilité appartiennent au domaine commun depuis le décret d'application de décembre 2006. Toutefois, la stimulation ovarienne de type fécondation *in vitro* (FIV) indispensable pour la congélation d'ovocytes ou d'embryons pose encore question dans le cadre précis du cancer du sein du fait de l'hyper-estradiolémie supra-physiologique induite par les gonadotrophines.

II. L'OBSERVATOIRE DE LA FERTILITÉ

Suivi prospectif

Quatre cents patientes sont actuellement recensées dans l'observatoire depuis le début de leur chimiothérapie. Le suivi consiste en l'évaluation de la fonction menstruelle et des nouveaux marqueurs de la réserve ovarienne : hormone antimüllérienne (AMH) et compte folliculaire antral. L'AMH est un marqueur en temps réel de la déplétion folliculaire sous chimiothérapie mais aussi de la récupération ovarienne après la fin du traitement [3, 4]. Les dosages d'AMH sont faits avant la chimiothérapie pour évaluer le stock folliculaire de base, puis 15 jours après la 1^{re} perfusion et 15 jours avant la toute dernière cure. Les patientes sont ensuite suivies et prélevées tous les 3 mois la 1^{re} année post fin de chimiothérapie et tous les 6 mois la 2^e année. Ensuite, la patiente est encore suivie 3 années consécutives dans le cadre du projet « elle va guérir puis voudra un enfant... » à l'aide de questionnaires annuels et d'entretiens téléphoniques. Il est maintenant bien établi que ce suivi prospectif, pathologie par pathologie et protocole par protocole, aide à mieux comprendre les mécanismes de toxicité ovarienne de la chimiothérapie, à définir plus précisément les risques réels d'infertilité et, par voie de conséquence, à mieux choisir la technique de préservation la plus adéquate [3, 4].

III. EXEMPLE D'ORGANISATION EN ONCO-FERTILITÉ À LILLE DANS LE CANCER DU SEIN : L'OBSERVATOIRE NCT 01614704

III.1. Le contexte : aspects oncologiques et reproductifs

Le cancer du sein touche 48 000 femmes/an en France. Parmi ces patientes, 7 % ont moins de 40 ans et 2 % ont entre 25 et 35 ans. Ces femmes jeunes sont en demande d'informations sur les conséquences des traitements sur leur fonction ovarienne et sur leur capacité à procréer.

Deux arguments majeurs pour justifier la préservation de la fertilité dans le cadre du cancer du sein : 1/ la chimiothérapie par FEC/TAXOTERE ; 2/ la mise en différé de 3 à 5 ans du projet de grossesse chez des patientes qui ont souvent dépassé la trentaine au diagnostic. Les protocoles standard de chimiothérapie adjuvante du cancer du sein comprennent désormais des anthracyclines, des alkylants (FEC100 : 5fluorouracile 500 mg/m², épirubicine 100 mg/m² et cyclophosphamide 500 mg/m²) et des taxanes (docétaxel 100 mg/m²). Ces avancées thérapeutiques ont significativement amélioré le pronostic de ces femmes jeunes qui pourront ultérieurement souhaiter devenir mère.

Les traitements reçus par ces femmes auront un impact sur leur capacité de la reproduction. Cependant, les données de la littérature restent assez hétérogènes. Assez peu d'études concernent les protocoles les plus récents comprenant des taxanes.

À ce jour, il reste difficile de prédire de manière individuelle l'impact des traitements sur la fonction ovarienne et les capacités de la reproduction.

III.2. La pratique dans le Nord-Pas-de-Calais

Dès 2010, une prise en charge des patientes concernées a été organisée entre le département de sénologie du centre Oscar Lambret et le service de médecine de la reproduction de l'hôpital Jeanne de Flandre.

Après une rapide mise en place entre nos deux établissements, il est apparu évident que cette offre de soins ne pourrait se limiter aux seules patientes du centre de lutte contre le cancer.

Un observatoire régional a donc été ouvert sous le numéro NCT 01614704. Il comprend deux volets. Le premier concerne la

préservation de la fertilité par congélation d'ovocytes matures après stimulation ovarienne et est réservé aux patientes en situation adjuvante.

Le deuxième a trait au suivi longitudinal de la réserve ovarienne avant, pendant et après la chimiothérapie. Ce suivi de réserve est proposé à toutes les patientes qu'elles soient en situation adjuvante ou néoadjuvante et est organisé par dosage d'hormone antimüllérienne et compte folliculaire antral.

Tous les centres de cancérologie publics et privés de la région Nord-Pas-de-Calais ont été invités à participer à cet observatoire. Ainsi, toutes les patientes de la région ont les mêmes chances d'accès à une préservation de leur fertilité.

III.2.a. Critères d'inclusion et d'exclusion

Sur le plan oncologique, les techniques de préservation de la reproduction sont réservées aux patientes en situation adjuvante. Le contexte néoadjuvant (et donc tumeur en place) constitue un critère d'exclusion.

Le traitement chirurgical doit avoir été complet et l'exérèse doit être passée en berges saines. Pour toutes les patientes, un bilan d'extension est exigé. La présence de localisations secondaires contre-indiquerait la proposition de préservation de la fertilité.

Les caractéristiques histologiques (type histologique, expression des récepteurs hormonaux, d'Her2), la taille ou la présence d'un envahissement ganglionnaire n'impactent pas la proposition de préservation de la fertilité.

Une mutation BRCA peut être évoquée dans ce contexte de cancer du sein précoce. Ces jeunes patientes sont donc adressées en consultation d'oncogénétique. Mais l'indentification d'une mutation BRCA 1 ou 2 ne modifie pas la prise en charge en médecine de la reproduction.

Sur le plan reproductif, le principal critère limitant est l'âge. Nous avons choisi un seuil à 38 ans, et ce pour deux raisons. La première est qu'au-delà de 38 ans se pose le problème d'une réponse ovarienne et d'une qualité ovocytaire médiocre à la stimulation. La deuxième est qu'en cas de positivité des récepteurs hormonaux, la durée d'hormonothérapie prolonge la séquence thérapeutique de 5 ans et expose à des difficultés de réutilisation des gamètes ou embryons congelés dans le contexte légal actuel chez des patientes qui, prises en charge à 38 ans, atteindraient 43 ans en fin d'hormonothérapie. Les situations de patientes entre 38 ans et 40 ans peuvent être discutées au cas par cas.

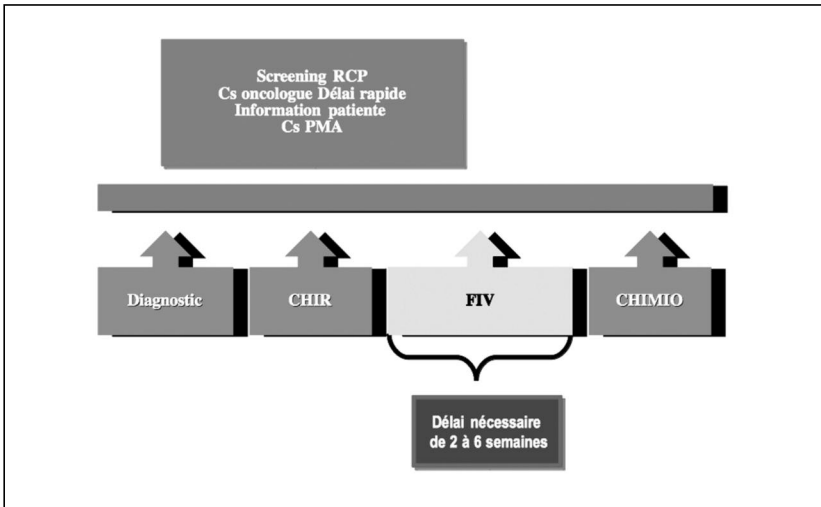
Les patientes, en couple comme célibataires, en désir actuel d'enfant ou pas se voient proposer la préservation de leur fertilité.

III.2.b. Organisation

Les patientes potentiellement concernées sont repérées le plus tôt possible, parfois même avant la prise en charge chirurgicale et au plus tard lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire. Une fois identifiée, la patiente sera rapidement reçue et informée par l'oncologue (note d'information remise) puis adressée en médecine de la reproduction, et la patiente est reçue dans les plus brefs délais via une fiche de liaison et des contacts téléphoniques et par messagerie électronique rapprochés. Sous réserve de cette orientation précoce, la stimulation ovarienne peut être intégrée sans difficulté entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie adjuvante (Document 1). En fonction de la période du cycle de la patiente, le délai nécessaire varie de 2 à 6 semaines.

À ce jour, 40 patientes ont pu bénéficier d'une congélation d'ovocytes et 100 sont suivies régulièrement dans l'observatoire [5-7].

Document 1 - La chronologie en pratique



CONCLUSION

L'efficace collaboration entre oncologues et médecins de la reproduction permet à toutes les femmes concernées de la région Nord-Pas-de-Calais d'accéder à une préservation de leur fertilité. L'organisation bien établie entre les différents intervenants et l'identification précoce de la patiente permet d'intégrer les techniques de préservation de la fertilité à l'offre des soins sans impacter sur la prise en charge carcinologique. Après avoir établi la faisabilité de ce projet à une échelle locale puis régionale, la prochaine étape va consister en une diffusion de cette collaboration à l'échelon national.

Bibliographie

- [1] Loren AW *et al.* Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500-10.
- [2] ASRM Practice Committee. Fertility Sterility 2013.
- [3] Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online* 2010 Feb;20(2):280-5.
- [4] Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014 Mar 26;12:26.
- [5] Decanter C. American Society of Reproductive Medicine, Boston. 2013.
- [6] Decanter C. International Society for Fertility Preservation, Valencia. 2013.
- [7] Mailliez A. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio. 2013.