

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

Quatrième partie
Préservation de la fertilité



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

Préservation de la fertilité féminine. Synthèse

B. HÉDON ^{1a} *, S. DEUTSCH-BRINGER ^{1a}, A. TORRE ², A. RAFII ^{1b}
(Montpellier, Poissy)

Résumé

Le champ nouveau de la préservation de la fertilité chez les patientes atteintes d'un cancer est immense. Il est devenu une composante essentielle de la prise en charge des cancers. Il repose sur des techniques très sophistiquées, aussi bien pour ce qui est du traitement du cancer lui-même, car les protocoles doivent être adaptés, que pour l'utilisation à bon escient des techniques d'AMP. Tout amateurisme doit en être exclu car les enjeux sont vitaux et ses espoirs ne doivent en rien être trahis. Il ne fait pas de doute que des moyens doivent être donnés aux équipes de médecine de la reproduction pour relever le défi, et que l'offre de soins dans ce domaine mette toutes les patientes à égalité sur le territoire national.

1 - CHU de Montpellier - Hôpital A. de Villeneuve - Département de gynécologie-obstétrique - Faculté de médecine Montpellier-Nîmes - Université de Montpellier - 34295 Montpellier 05

a - Équipe de médecine de la reproduction

b - Équipe de chirurgie gynécologique et oncologique

2 - Centre hospitalier intercommunal de Poissy-Saint Germain en Laye - Unité clinique d'assistance médicale à la procréation - Service de gynécologie-obstétrique - Université de Versailles Saint-Quentin - 10 rue du Champ Gaillard - 78303 Poissy

* Correspondance : bernard.hedon@gmail.com

Mots clés : cancer, fertilité, préservation de la fertilité

Déclaration publique d'intérêt

Non applicable ; ne concerne pas de produits industriels ni de médicaments.

INTRODUCTION

La préservation de la fertilité est le grand sujet du moment qui réunit deux types de praticiens que rien n'appelait a priori à travailler ensemble : les oncologues et les spécialistes de la fertilité. Son concept résulte des progrès réalisés dans la prise en charge du cancer. La survie n'est plus le seul objectif. La qualité de la survie prend de plus en plus d'importance, et cela implique évidemment, pour les femmes jeunes en âge de procréer, la possibilité d'avoir une famille normale.

Du côté de l'assistance médicale à la procréation (AMP), les avancées techniques, en particulier dans la cryoconservation gamétique et gonadique, donnent les outils pour répondre de mieux en mieux à la demande. Les espoirs qu'ils peuvent procurer aux patientes ne sont pas que d'ordre théorique ou expérimental, les mêmes techniques étant de plus en plus couramment utilisées pour la prise en charge de l'infécondité classique. Leurs résultats sont donc chiffrés et connus et ce sont ces mêmes résultats qui peuvent être proposés aux patientes dont la fertilité risque d'être mise à mal en raison de la nécessité de traiter un cancer.

La prise en compte de la préservation de la fertilité est devenue une obligation médicale depuis les lois de bioéthique qui prévoient que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité (...) peut bénéficier du recueil et de la conservation (...) en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ». C'est aussi une obligation morale vis-à-vis des patientes car la fécondité est une valeur essentielle aux yeux de beaucoup. Cela peut aussi dans certains cas être un outil qui contribue à restaurer l'espoir chez des patientes qui pourraient être désespérées par le diagnostic qui vient de leur être donné.

Mais la pratique génère de très nombreuses questions d'ordre technique, car tout n'est pas résolu, mais aussi d'ordre psychologique et organisationnel.

Il est donc nécessaire que les praticiens oncologues intègrent la réflexion sur la préservation de la fertilité dans leur programme de prise en charge des patientes. L'évocation de cette question doit désormais faire partie de la consultation d'annonce. Les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) doivent comporter parmi leurs membres participants un spécialiste de la fertilité et de l'AMP qui soit en mesure de discuter des modalités techniques envisageables dans chaque cas individuel. Les centres d'AMP doivent mettre en place les organisations et les réseaux pour faciliter l'accès aux soins à ces patientes particulières. Les pouvoirs publics doivent donner les moyens supplémentaires qui sont nécessaires car cette activité nouvelle ne peut se substituer à aucune autre. Elle est porteuse d'espoir et de progrès pour les patientes, reconnus comme tels par le dernier plan cancer (2014-2019) [1]. Si les mots qui y sont écrits ont un sens, nous sommes collectivement engagés pour :

- « systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents. Adaptée à la situation personnelle des patients, cette information doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant. Lorsque le patient le souhaite, il devra être adressé à un spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité ;
- développer de nouvelles recommandations professionnelles sur l'évaluation des risques d'altération de la fertilité, les possibilités de préserver la fertilité avant la mise en route des traitements et les techniques de préservation de la fertilité en fonction des différentes situations de sexe, d'âge, de pathologie et de traitements lors des réunions de concertation pluridisciplinaire ;
- assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinicobiologiques de préservation de la fertilité : organisation formalisée entre les centres d'assistance médicale à la procréation (associant un lieu d'accueil et de suivi, de consultations pluridisciplinaires et un plateau technique de cryobiologie) et les professionnels cancérologues et spécialistes de la reproduction ;

- favoriser la recherche sur la prévention et la réduction des risques d'altération de la fertilité et sa restauration... ».

I. LES QUESTIONS TECHNIQUES

Il serait présomptueux de prétendre à être exhaustifs. Elles touchent aux domaines suivants :

- la toxicité des médicaments et des thérapeutiques anticancéreuses. Le champ est immense, car elles sont fonction de la nature des molécules, des associations thérapeutiques, des doses administrées, des durées d'administration, de l'âge des patientes et sûrement de nombreux autres facteurs. La connaissance est très insuffisante dans ce domaine. Les protocoles thérapeutiques ont été élaborés jusqu'ici essentiellement en fonction des courbes de survie. Il faudra désormais, pour une évaluation correcte, y ajouter des courbes de toxicité gonadique ;
- les délais de mise en œuvre de la préservation de la fertilité et leur conséquence sur les chances de guérison des patientes. Même si les équipes sont organisées pour répondre immédiatement à la demande, la plupart des techniques nécessitent un temps significatif pour être réalisées. En matière d'AMP, ce délai est au minimum de 15 jours, au mieux. Il est bien souvent beaucoup plus long et si on veut atteindre les chiffres statistiques qui donnent une probabilité de grossesse au-delà du seul facteur « chance » il faut pouvoir réaliser plusieurs cycles successifs ;
- les risques supplémentaires que peuvent faire courir les thérapeutiques nécessaires à l'AMP. Cela est le cas par exemple des traitements de stimulation de l'ovulation en cas de cancer hormono-dépendant (sein). On peut citer aussi la réalisation du geste de ponction folliculaire par voie transvaginale en cas de cancer abdominal avec possibles localisations ovariennes ou péritonéales. Le risque lié à la greffe ultérieure de tissu ovarien qui peut réinstaller des cellules cancéreuses dans un organisme qui en aurait été débarrassé est démontré chez l'animal. Qu'en est-il en pratique chez l'humain ? Le comble serait de cryopréserver le cancer en même temps que la fertilité... ;
- les résultats réels qui sont offerts aux patientes. S'agissant de l'AMP avec vitrification ovocytaire ou embryonnaire, les résultats actuellement obtenus chez des patientes infécondes

sont-ils exactement transposables chez des patientes atteintes de cancer ? La qualité gamétique est-elle comparable ? Les données existent chez l'homme et les CECOS ont l'expérience que l'autoconservation spermatique en cas de cancer est très loin de la qualité obtenue en cas d'autoconservation avant stérilisation ou de conservation pour don de sperme. Les données sont encore trop parcellaires chez la femme pour pouvoir en tirer un enseignement, mais elles sont concordantes pour souligner que la réponse ovarienne est moins bonne en cas de cancer. S'agissant de prélèvements gonadiques, malgré les grossesses qui ont été obtenues après greffe, on doit encore considérer qu'il s'agit de techniques expérimentales. Il n'est pas possible de donner aux patientes des données quantitatives à partir desquelles elles pourraient se faire une opinion.

Les réponses à ces questions ne pourront être obtenues que par l'accumulation de l'expérience, mais aussi en encourageant les recherches plus fondamentales qui doivent être menées en utilisant des modèles cellulaires et animaux. Ces recherches doivent trouver des financements. Il ne serait pas éthique de laisser perdurer la situation actuelle de méconnaissance relative qui amène à proposer et faire des choses chez des patientes sans savoir exactement quelles conséquences elles peuvent avoir et surtout quel bénéfice elles sont susceptibles d'en retirer.

II. LES QUESTIONS PSYCHOLOGIQUES

Il ne suffit pas de décréter que la question de la préservation de la fertilité doit être évoquée de façon systématique. Il est important que les psychologues, les théoriciens de la consultation d'annonce, ceux qui ont l'expérience du dialogue avec les patientes dont l'état émotionnel est soumis à rude épreuve en raison de la découverte de leur cancer et de toutes les conséquences qu'il peut avoir sur leur vie actuelle et leur vie future, se penchent sur la question et évaluent l'impact que peut avoir la prise en compte de la préservation de la fertilité.

Il y a très certainement des effets positifs tels que de pouvoir se projeter avec espoir vers l'avenir en envisageant ce qui peut se passer après la guérison.

Mais il y a aussi sûrement des effets négatifs : la patiente peut se sentir submergée par un trop grand nombre de questions, devenir sidérée et incapable de réagir. La préservation de la fertilité n'est

sûrement pas la plus simple à considérer, surtout si on lui tient le langage de vérité sur le caractère relatif des chances de grossesse, du retard que cela va provoquer pour la mise en route de son traitement anti-cancéreux, des modifications que cela peut induire dans le type de protocole thérapeutique qui peut lui être proposé... Cette question, comme toutes les autres et même encore plus que les autres, est soumise au libre choix de la patiente après que toutes les informations lui aient été données. Les psychologues doivent nous éclairer sur les réactions que cela peut provoquer, le ressenti des patientes, et sur la meilleure manière de faire afin de ne pas transformer ce qui théoriquement devrait être bénéfique en un maléfice inutile qui vient compliquer la gestion émotionnelle de la patiente.

III. LES QUESTIONS ORGANISATIONNELLES

Pour mettre en œuvre cette activité, de nouvelles relations doivent être établies entre médecins de la reproduction et cancérologues, avec l'investissement que cela comporte en termes de sensibilisation des équipes et de maintien du lien.

Les centres qui se mettent en ordre de marche en organisant une consultation de préservation de la fertilité le savent bien : il n'y a pas de consultations plus difficiles et qui prennent plus de temps. Il faut pouvoir réagir dans l'urgence et que la patiente soit vue dans la foulée immédiate de la découverte de son cancer et de l'annonce qui lui en est faite. Il faut s'avancer sur le plan technique en évoquant les diverses possibilités sans même savoir le type de traitement qui sera finalement retenu par la RCP, cette dernière ayant sa rythmicité propre. Beaucoup de consultations ne déboucheront sur aucune prise en charge, soit que la patiente décide de ne pas y donner suite, soit que les techniques envisagées s'avèrent incompatibles avec la prise en charge du cancer. Pour celles chez qui il pourra y avoir une suite, il va falloir intégrer leur prise en charge en dehors du programme de l'AMP classique, ce qui bien évidemment pose des problèmes de disponibilité médicale. Au-delà de cela il faut aussi prendre conscience que cette activité ne peut connaître d'interruption : pas d'arrêt pendant la trêve de Noël ou les congés d'août, pas d'arrêt non plus si le praticien qui s'y consacre plus particulièrement est absent. Il faut obligatoirement installer une forme de polyvalence des praticiens. En pratique cela n'est possible que parmi les équipes d'AMP suffisamment nombreuses qui ont la possibilité de

détacher un praticien compétent pour assurer les consultations demandées la veille pour le lendemain, pour participer régulièrement aux RCP d'oncologie, pour développer les techniques de prise en charge et assurer la coordination avec le reste de l'AMP, cliniciens et biologistes. Le point de vue du responsable d'équipe que je suis est que cela passe obligatoirement par la création d'un poste supplémentaire de praticien hospitalier au sein de ces équipes. Les besoins nationaux sont que tous les CHU se doivent de pouvoir offrir ce service (31 CHU en France), mais aussi sûrement un certain nombre de centres hospitaliers régionaux en fonction de leur activité dans la prise en charge des cancers, de leur lien avec un centre anti-cancéreux et de la qualité et de la structuration de leur équipe d'AMP. Une estimation d'un besoin d'une soixantaine de praticiens serait réaliste.

Ces praticiens auront pour tâche d'organiser et d'animer les réseaux d'oncofertilité, de promouvoir et réaliser les recherches indispensables, de sensibiliser leurs confrères oncologues, d'assurer la coordination entre eux et l'équipe d'AMP clinico-biologique, de participer aux RCP et de diffuser la connaissance auprès du corps médical dans son ensemble, qui se doit d'avoir une connaissance de cette nouvelle réalité dans la prise en charge des cancers.

IV. LES RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

De plus en plus de sociétés savantes rédigent des recommandations pour que la préservation de la fertilité soit prise en compte dans le cadre de la prise en charge des cancers [2]. Elles sont le fait de sociétés savantes dont le champ d'action est la fertilité, ou celui du cancer, ou encore d'un type de patient, par exemple la femme pour les gynécologues-obstétriciens ou l'enfant pour les pédiatres. Elles sont cependant trop disparates et incomplètes en fonction de l'angle de vue de la société savante qui les a émises. Elles sont aussi encore trop imprécises quant aux techniques à proposer et aux conditions qui doivent être réunies pour rendre réelles les chances de grossesse ultérieure. Les sociétés savantes doivent créer en leur sein des groupes de réflexion et des commissions qui travaillent sur ce sujet. C'est ce que le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) a fait au sein de la commission « infécondité » en y adjoignant la « préservation de la fertilité ». En faisant ainsi, ce sont essentiellement des spécialistes de la fertilité qui contribuent à l'animation de

ce groupe particulier. Il sera sans doute important de permettre à une commission « préservation de la fertilité » d'avoir son autonomie de façon à ce qu'oncologues et spécialistes de la fertilité puissent s'y retrouver afin de contribuer ensemble à l'avancée de la réflexion dans ce domaine qui leur est commun.

CONCLUSION

Le champ nouveau de la préservation de la fertilité chez les patientes atteintes d'un cancer est immense. Il est devenu une composante essentielle de la prise en charge des cancers. Il repose sur des techniques très sophistiquées, aussi bien pour ce qui est du traitement du cancer lui-même, car les protocoles doivent être adaptés, que pour l'utilisation à bon escient des techniques d'AMP. Tout amateurisme doit en être exclu car les enjeux sont vitaux et ses espoirs ne doivent en rien être trahis. Il ne fait pas de doute que des moyens doivent être donnés aux équipes de médecine de la reproduction pour relever le défi, et que l'offre de soins dans ce domaine mette toutes les patientes à égalité sur le territoire national. Comme nos ministres l'ont écrit dans leur introduction du 3^e plan cancer : « Il faut préparer notre pays aux extraordinaires progrès thérapeutiques de ces prochaines années. Notre objectif, et notre devoir, est de permettre à tous de bénéficier de ces progrès ».

Bibliographie

[1] Plan cancer 2014-2019 : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Publication de la République Française, 4 février 2014.

[2] Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF : infertilité (la prise en charge du couple infertile), 2010.