

JANVIER 2021

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ ET CANCER

/ synthèse

RECOMMANDATIONS ÉLABORÉES PAR L'ASSOCIATION FRANCOPHONE DES SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT (AFSOS) EN PARTENARIAT AVEC L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE (AFU), L'ASSOCIATION INTERDISCIPLINAIRE POST-UNIVERSITAIRE DE SEXOLOGIE (AIUS), LA FÉDÉRATION DES CENTRES D'ÉTUDE ET DE CONSERVATION DES ŒUFS ET DU SPERME (CECOS), LE COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS (CNGOF), LE CENTRE DE RÉFÉRENCE SUR LES AGENTS TÉRATOGÈNES (CRAT), LE GROUPE ONCO-HÉMATOLOGIE ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES (GO-AJA), LE GROUPE DE RECHERCHE ET D'ÉTUDE SUR LA CRYOCONSERVATION DE L'OVAIRE ET DU TESTICULE (GRECOT), LA SOCIÉTÉ D'ANDROLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE (SALF), LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE (SFE), LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PÉDIATRIE (SFP), LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RADIO-THÉRAPIE ONCOLOGIQUE (SFRO), UNICANCER-GETUG, LA LIGUE CONTRE LE CANCER, L'ASSOCIATION LAURETTE FUGAIN, L'ASSOCIATION FRANCE LYMPHOME ESPOIR ET L'ASSOCIATION DES COORDINATEURS DE RÉSEAUX DE CANCÉROLOGIE (ACORESCA).

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

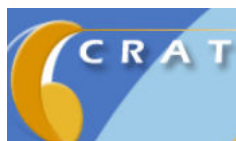
Ce document a été élaboré par l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) en partenariat avec l'Association française d'UROLOGIE (AFU), l'Association Interdisciplinaire post-Universitaire de Sexologie (AIUS), la fédération des Centres d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme (CECOS), le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), le Groupe Onco-hématologie Adolescents et Jeunes Adultes (GO-AJA), le Groupe de Recherche et d'Etude sur la Cryoconservation de l'Ovaire et du Testicule (GRECOT), la Société d'Andrologie de Langue Française (SALF), la Société Française d'Endocrinologie (SFE), la Société Française de Pédiatrie (SFP), la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), UNICANCER-GETUG, la Ligue contre le cancer, l'association Laurette Fugain, l'association France Lymphome Espoir et l'Association des COordonateurs de RESeaux de CAncérologie (ACORESCA) qui en détiennent les droits.

Après avis de la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 22 janvier 2021, il a reçu le label de l'Institut par décision de son président N°2021-01 en date du 16/03/2021 publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.

Cela signifie que le groupe d'experts a été accompagné par les services de l'Institut et que le document a été réalisé dans le respect de la procédure de labellisation et des règles de qualité, de méthode et des règles déontologiques.



Il a bénéficié du soutien financier d'Unicancer dans le cadre du programme des recommandations.



Ce document doit être cité comme suit : @ Préservation de la fertilité et cancer / Synthèse, janvier 2021.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Préservation de la fertilité et cancer ► SYNTHÈSE

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	3
Introduction	4
Objectifs et cibles	5
Recommandations pour les femmes	6
Recommandations pour les hommes	12
MÉTHODE	16
Méthode d'élaboration des recommandations	16
Niveau de preuve.....	16
Gradation des recommandations.....	16
Constitution de l'expertise	17
Coordination, groupe de travail et experts relecteurs	18
Coordination	18
Groupe de travail.....	18
Suivi du projet par l'INCa	18
Relecture nationale	19

ABRÉVIATIONS

ABM : Agence de la biomédecine
AJA : Adolescents jeunes adultes
AME : Aide médicale de l'État
AMP : Assistance médicale à la procréation
CECOS : Centres d'études et de conservation des œufs et du sperme
CED : Cyclophosphamide Equivalent Dose
COG : Children's Oncology Group
CPDPN : Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
CRT : Radiothérapie cérébrale
CSG : Cellules souches germinales
CSH : Cellules souches hématopoïétiques
CSS : Cellules souches spermatogoniales
FCS : Fausse couche spontanée
FIV : Fécondation in vitro
FSH : Hormone folliculo-stimulante
GO-AJA : Groupe onco-hématologie adolescents et jeunes adultes
HSO : Hyperstimulation ovarienne
IC : Intervalle de confiance

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes
IUI : Insémination intra-utérine
LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique
LNH : Lymphomes non hodgkiniens
LSQ : Learning Styles Questionnaire
Micro-TESE-ICSI : Micro Testicular Sperm Extraction - Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde
NP : Non précisé
OAT : Oligoasthénospermie
OATS : Oligoasthénospermie sévère
PF : Préservation de la fertilité
RPLND : Curage des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux
SMO : Spermogrammes de contrôle
TESE : Testicular Sperm Extraction
TGCT : Tumeurs des cellules germinales testiculaires
TSM : Taux standardisé de mortalité
TTI : Tissu testiculaire immature
VSEL : Very Small Embryonic-Like stem cells

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

► Préservation de la fertilité et cancer ► SYNTHÈSE

INTRODUCTION

En Europe et aux États-Unis, la survie des patients atteints de cancer a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, en raison des progrès diagnostiques et thérapeutiques. Le taux de survie à 5 ans des cancers de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte (AJA) dépasse les 80 %. À mesure que le pronostic du cancer s'améliore, les effets indésirables à long terme des traitements prennent une importance croissante. Les altérations de la fertilité sont parmi les effets indésirables qui ont le plus grand impact sur la qualité de vie chez les patients en âge de procréer atteints d'un cancer, quel que soit le sexe. Les troubles de la fonction gonadique sont aussi un enjeu majeur dans l'après-cancer chez les patients, leurs conjoints et les parents d'enfants guéris. La préservation de la fertilité est un domaine très évolutif du point de vue technique. Au cours des 5 dernières années, des possibilités techniques nouvelles se sont développées, élargissant le champ des indications de préservation de la fertilité (notamment chez les femmes et les enfants). Ainsi, plus de 130 naissances d'enfants en bonne santé ont été obtenues après auto-transplantation orthotopique de tissu ovarien après la puberté, et le premier cas de grossesse spontanée et de naissance vivante après greffe de tissu ovarien conservé durant l'enfance a également été rapporté. Par ailleurs, le niveau de preuve en termes d'efficacité des techniques a augmenté, les faisant considérer comme des techniques sortant du champ expérimental (cryoconservation de tissu ovarien). Actuellement, des mesures visant à permettre aux personnes atteintes du cancer de préserver un potentiel de fertilité pourraient être proposées à une majorité d'entre elles. Cependant, plusieurs enquêtes récentes ont indiqué que de nombreux patients, hommes et femmes, sont encore insuffisamment conseillés concernant les effets délétères des traitements du cancer, et qu'un nombre encore plus faible se voit offrir une proposition de préservation de la fertilité. De plus, lorsque la préservation de la fertilité est proposée, il manque souvent un consensus de conseils et de normes d'adressage, ce qui conduit à une hétérogénéité de pratiques.

OBJECTIFS ET CIBLES

Ces recommandations sont destinées aux professionnels de santé, y compris les médecins généralistes et les professionnels paramédicaux, impliqués dans le parcours de soins des patients atteints d'un cancer et la gestion des effets indésirables impactant la fertilité induits par le cancer ou par ses traitements. L'objectif de ces recommandations pour la pratique clinique est de permettre une prise en soins optimale et homogène sur tout le territoire, des enfants, adolescents, jeunes adultes et adultes pris en charge pour un cancer. L'objectif ultime est la préservation de la fertilité et l'amélioration de la qualité de vie future de ces patients. Ce document synthétise les principales conclusions issues des éléments développés dans le thésaurus, disponible en téléchargement sur le site e-cancer.fr. Le lecteur trouvera dans ce thésaurus l'ensemble des argumentaires soutenant ces recommandations.

RECOMMANDATIONS POUR LES FEMMES

LÉGENDE

- conduites à tenir recommandées
- conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

Q1 : À QUI DEVRAIT-ON CONSEILLER LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ (INFORMER ET AGIR) ?

Effets des traitements – Chimiothérapie

- **R1.** Il est recommandé d'informer tout enfant, adolescente (et leurs représentants légaux) et femme en âge de procréer du niveau de risque de gonadotoxicité et/ou d'insuffisance ovarienne prématurée en fonction du protocole de chimiothérapie envisagé dès la consultation d'annonce du diagnostic et/ou de la proposition thérapeutique (Grade A).
- **R2.** Tout enfant, adolescente et femme en âge de procréer devant recevoir un protocole de chimiothérapie peut bénéficier d'une information spécialisée sur l'impact de ces traitements sur sa réserve ovarienne (Grade A).
- **R3.** Il est recommandé 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 (Grade A). Entre 38 et 40 ans, il est recommandé de discuter au cas par cas l'indication de préservation de la fertilité (AE).
- **R4.** Une préservation de la fertilité n'est pas nécessaire pour les filles de moins de 15 ans recevant moins de 6 g/m² d'équivalent CED (dose cumulative d'équivalent de cyclophosphamide, cf. Annexe 5 du thésaurus : Règles de calcul de la CED) (Grade C).
- À partir de 6 g/m² d'équivalent CED et/ou après 15 ans, il est recommandé d'adresser la patiente en consultation spécialisée d'oncofertilité pour discuter au cas par cas d'une préservation de la fertilité (AE).
- **R5.** Il est recommandé de préserver la fertilité des enfants, adolescentes et jeunes adultes devant recevoir du busulfan ou du thiotépa à doses myéloablatives (Grade A).
- **R6.** Une préservation de la fertilité n'est généralement pas nécessaire en cas de traitement par dacarbazine et témozolomide, qui sont des agents alkylants monofonctionnels très peu gonadotoxiques (Grade B). Une stratégie de préservation de la fertilité pourra être discutée au cas par cas en fonction notamment de la réserve ovarienne initiale (AE). Un suivi de la fonction ovarienne à distance est recommandé (AE).
- **R7.** Il est recommandé d'informer du faible risque de gonadotoxicité en cas de protocole de chimiothérapie sans alkylant (Grade A). Une stratégie de préservation de la fertilité pourra être discutée au cas par cas en fonction de la réserve ovarienne initiale (AE). Un suivi de la fonction ovarienne à distance est recommandé (AE).
- **R8.** Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander ou de ne pas recommander une attitude clinique en cas d'immunothérapie ou de thérapies ciblées. Une stratégie de préservation de la fertilité pourra être discutée au cas par cas, notamment en fonction de la durée prévisible du traitement (AE).

Effets des traitements – Radiothérapie

- **R1.** Pour toute femme en âge de procréer devant être traitée par radiothérapie pelvienne première, une évaluation de la réserve ovarienne est recommandée quelle que soit la dose d'irradiation prévue (AE).
- **R2.** Avant la mise en route d'une radiothérapie craniospinale, abdominale, pelvienne ou de la racine des membres inférieurs, il est recommandé de réaliser une dosimétrie utérine et ovarienne pour discuter des indications de préservation de la fertilité (AE).
- **R3.** Avant irradiation corporelle totale, une consultation spécialisée systématique est recommandée en vue d'une information sur les risques gonadotoxiques et utérins (AE).
- **R4.** Il est recommandé d'informer du faible risque de gonadotoxicité en cas d'irradiation prévue sur les ovaires inférieure ou égale à 3 Gy en dose cumulée (AE). Une stratégie de préservation de la fertilité pourra être discutée au cas par cas en fonction de la réserve ovarienne initiale lors d'une consultation spécialisée (AE). Un suivi de la fonction ovarienne à distance est recommandé (AE).

- **R5.** Pour des doses d'irradiation prévues sur les ovaires supérieures à 3 Gy, une consultation spécialisée de préservation de la fertilité est recommandée afin de proposer et d'adapter les techniques de préservation en fonction de la dose d'irradiation qui doit être délivrée, des éventuels traitements associés et de l'âge de la patiente (Grade B).
- **R6.** Pour les femmes ayant eu un antécédent de radiothérapie pelvienne et qui n'ont pu bénéficier d'une consultation d'oncofertilité préalable au traitement, une consultation spécialisée est recommandée à l'issue des traitements (AE).
- **R7.** En cas de radiothérapie cérébrale incluant la région hypothalamo-hypophysaire, les techniques de préservation de la fertilité ne sont pas recommandées en raison de l'absence d'impact sur la réserve ovarienne (AE).
- **R8.** En cas de radiothérapie pelvienne, il est recommandé de délivrer une information sur les conséquences utérines et sur les risques obstétricaux à long terme (AE).

Q2 : QUELS SONT LES TRAITEMENTS MÉDICAUX OU CHIRURGICAUX PERMETTANT DE RÉDUIRE LE RISQUE D'INFERTILITÉ ?

Traitements médicaux – Agonistes de la GnRH

- **R1.** Les agonistes de la GnRH ne peuvent pas être recommandés en tant que méthode de préservation de la fertilité (Grade A).
- **R2.** Il n'existe pas de données pour recommander l'utilisation des agonistes de la GnRH ni pour préserver la réserve ovarienne des effets de la chimiothérapie ni pour améliorer les chances de grossesse spontanée (Grade A).

Traitements chirurgicaux visant à préserver la fertilité féminine – Transposition ovarienne

- **R1.** Il est recommandé de discuter une transposition ovarienne avant radiothérapie pelvienne à risque élevé d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) au moins pour préserver la fonction ovarienne endocrine (Grade C).
- **R2.** Dans le cadre de la préservation de la fertilité avant radiothérapie pelvienne, il peut être discuté d'associer une cryoconservation de tissu ovarien à une transposition de l'ovaire controlatéral (AE).
- **R3.** Il n'est pas recommandé de faire une transposition ovarienne en cas de risque de métastase ovarienne (AE).

Traitements chirurgicaux visant à préserver la fertilité féminine – Transposition utérine

- **R1.** En cas de radiothérapie pelvienne, il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander ou ne pas recommander une transposition utérine en dehors d'un protocole de recherche (AE).

Q3 : QUELLES SONT LES MODALITÉS DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT ?

Cryoconservation ovocytaire – Cryoconservation embryonnaire : prérequis pour une stimulation ovocytaire en vue d'une vitrification ovocytaire

- **R1.** Il est recommandé d'informer des modalités de(s) technique(s) de préservation de la fertilité envisagée(s) avec, pour chacune, les risques et les limites de la technique, ainsi que les chances de grossesse attendues en tenant compte des avancées scientifiques à venir (AE).
- **R2.** L'évaluation de la réserve ovarienne par un dosage de l'AMH plasmatique et un compte échographique des follicules antraux est nécessaire afin d'adapter les doses de gonadotrophines en cas de stimulation ovarienne. Les modalités de prescription et de réalisation de ces examens sont décidées en concertation entre les équipes de cancérologie et le centre de préservation de la fertilité (AE).
- **R3.** Le protocole de stimulation ovarienne à favoriser est le protocole de type antagoniste avec déclenchement de la maturation finale des ovocytes par agonistes de la GnRH (AE). Un double déclenchement associant agonistes de la GnRH et HCG peut être discuté dans certaines situations afin d'augmenter le nombre d'ovocytes matures (AE).
- **R4.** La stimulation ovarienne doit être débutée avant le début des traitements gonadotoxiques après concertation avec les oncologues et vérification de l'absence de contre-indications à la stimulation ovarienne (AE).
- **R5.** La stimulation ovarienne peut être débutée à n'importe quel moment du cycle et peut être répétée si le délai avant le début du traitement gonadotoxique le permet (Grade C).
- **R6.** Une thromboprophylaxie doit être proposée dès le début de la stimulation ovarienne en cas de situation à risque thromboembolique (Grade A).

Cryoconservation ovocytaire – Cryoconservation embryonnaire : aspects biologiques et chances d'avoir un enfant

- **R1.** La cryoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne est une technique de préservation de la fertilité devant être discutée en première intention chez les patientes pubères réglées en cas de chimiothérapie de toxicité modérée à moyenne, c'est-à-dire sans alkylants à forte dose (Grade A).
- **R2.** Il est recommandé de réaliser la cryoconservation ovocytaire avant 38 ans (Grade C). Entre 38 et 40 ans, il est recommandé de discuter au cas par cas l'indication de conservation ovocytaire pour préservation de la fertilité en fonction des marqueurs de la réserve ovarienne (AE). Chez les jeunes adolescentes réglées, la technique doit être discutée au cas par cas en fonction de la maturité et de l'acceptabilité de la procédure de la ponction vaginale par la jeune fille (AE).
- **R3.** En cas de protocole de soin prévoyant une toxicité ovarienne élevée, le choix entre cryoconservation ovocytaire après stimulation ovocytaire et cryoconservation de tissu ovarien doit être discuté au cas par cas (AE).
- **R4.** La cryoconservation ovocytaire doit être préférée à la cryoconservation embryonnaire de façon à favoriser la préservation de la fertilité de la femme et non du couple (AE).
- **R5.** Par principe de précaution, la vitrification ovocytaire n'est pas indiquée si la patiente est en cours de chimiothérapie, afin d'éviter de cryoconserver des ovocytes matures porteurs de mutations de l'ADN chimio-induites (AE).
- **R6.** L'obtention d'ovocytes cryoconservés ne dispense pas d'une réflexion sur l'intérêt d'associer une autre technique complémentaire de préservation de fertilité. Un second temps de préservation de la fertilité par cryoconservation de tissu ovarien pourra être discuté en cas d'intensification thérapeutique. De même, une cryoconservation ovocytaire complémentaire pourra être discutée à distance des traitements. Cette réflexion intègre le nombre d'ovocytes déjà cryoconservés, l'âge de la patiente, le type de traitement envisagé en cas d'intensification thérapeutique (AE).

Thérapies anti-œstrogéniques pour les tumeurs œstrogéno-sensibles

- **R1.** Il n'existe pas suffisamment d'arguments scientifiques pour recommander ou ne pas recommander une thérapie anti-œstrogénique pendant la stimulation ovarienne dans le cadre du cancer du sein (AE).
- **R2.** L'éventuelle coprescription d'une thérapie anti-œstrogénique pendant une stimulation ovarienne pour cancer du sein doit être évaluée (AE).

Cryoconservation de tissu ovarien (CTO) / Autogreffe

- **R1.** Avant la puberté, il est recommandé de proposer une cryoconservation de tissu ovarien en cas de traitement à haut risque gonadotoxique (Grade C).
- **R2.** Après la puberté, la cryoconservation de tissu ovarien est à discuter en première intention en cas de traitement à haut risque gonadotoxique (Grade A).
- **R3.** Après la puberté, le choix entre vitrification ovocytaire et/ou cryoconservation de tissu ovarien doit être discuté au cas par cas en cas de traitement à haut risque gonadotoxique (Grade C).
- **R4.** Il est recommandé de ne pas faire de cryoconservation de tissu ovarien après 36 ans (Grade B).
- Entre 36 et 38 ans, la cryoconservation de tissu ovarien peut cependant être discutée au cas par cas après prise en compte de la balance entre les faibles chances de naissance et les autres techniques pouvant être proposées à la patiente (Grade B).
- **R5.** Il est recommandé de faire une cryoconservation de tissu ovarien quand la chimiothérapie a déjà débuté et que le traitement à venir est à haut risque gonadotoxique (Grade B).
- **R6.** La cryoconservation de tissu ovarien est une technique pouvant être proposée en urgence quand un traitement à haut risque gonadotoxique ne peut pas être différé (Grade A).
- **R7.** Le risque théorique de réintroduction de maladie résiduelle après autogreffe de tissu ovarien ne doit pas faire contre-indiquer une cryoconservation de tissu ovarien si elle est médicalement indiquée, en raison des possibilités de réutilisation future avec les avancées de la recherche (croissance folliculaire in vitro, ovaire artificiel, etc.) (AE).
- **R8.** En cas de cancer à risque de localisation ovarienne, une recherche de maladie résiduelle, si possible par biologie moléculaire ou toute autre technique discriminante adaptée, doit être faite sur la médullaire et/ou au moins un fragment de cortex ovarien au moment de la congélation de tissu ovarien et/ou avant d'envisager une greffe de tissu ovarien (AE).
- **R9.** En cas de leucémie, il est recommandé de faire le prélèvement de tissu ovarien non pas au diagnostic mais lors de la rémission et avant le conditionnement pré-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Grade C).
- **R10.** Il est recommandé que les greffes de tissu ovarien soient indiquées et réalisées par des équipes expérimentées (AE).

Maturation ovocytaire in vitro (MIV)

- **R1.** Une cryoconservation ovocytaire après MIV peut être une option stratégique chez des patientes pubères de moins de 38 ans ayant une bonne réserve ovarienne lorsqu'une stimulation ovarienne est contre-indiquée ou en l'absence de délai avant traitement oncologique à risque gonadotoxique intermédiaire (Grade C).
- **R2.** Il n'est pas recommandé de proposer une MIV isolée à partir d'ovocytes prélevés in vivo en cas de traitement à haut risque gonadotoxique, sauf si c'est la seule stratégie possible de préservation de la fertilité pour la femme (AE).

Combinaison de différentes techniques de préservation de la fertilité

- **R1.** Il est parfois possible d'associer différentes techniques de préservation de la fertilité ; il est recommandé d'en informer la patiente (Grade C). En cas de plusieurs stratégies possibles, le choix final revient à la patiente après lui avoir exposé l'intérêt et les limites de chaque technique et de leurs éventuelles combinaisons (AE).
- **R2.** S'il est décidé d'associer vitrification ovocytaire et cryoconservation de tissu ovarien dans le cadre d'un traitement à haut risque gonadotoxique, il est conseillé de prévoir une cœlioscopie première pour prélèvement chirurgical de tissu ovarien avant stimulation ovarienne pour cryoconservation ovocytaire (AE).
- **R3.** La MIV sur ovocytes prélevés ex vivo peut être réalisée avant et après la puberté en complément d'une cryoconservation de tissu ovarien (Grade C).

Q4 : QUEL SUIVI DE LA FERTILITÉ APRÈS UN CANCER ?

- **R1.** Chez les femmes en âge de procréer, il est recommandé de doser l'AMH avant le début du traitement puis 12 à 24 mois après la fin, de façon à évaluer le degré de perte folliculaire (Grade A).
- **R2.** Chez les femmes en âge de procréer ayant reçu un traitement à risque gonadotoxique, un suivi régulier de la fonction ovarienne est recommandé par une équipe pluridisciplinaire intégrant notamment un spécialiste en médecine de la reproduction (AE).
- **R3.** En cas d'antécédent de cancer traité dans l'enfance ou à l'adolescence par des agents gonadotoxiques, une consultation spécialisée de médecine de la reproduction est recommandée au moment de la majorité pour évaluation de l'impact des traitements sur la fonction ovarienne et sur l'utérus (AE).
- **R4.** En raison des possibilités de grossesse spontanée, une contraception efficace est recommandée chez les femmes en âge de procréer ne souhaitant pas de grossesse, même en cas d'antécédent de traitement très gonadotoxique et/ou d'insuffisance ovarienne prématurée (AE).
- **R5.** En cas de risque élevé d'insuffisance ovarienne prématurée, un ou plusieurs cycles de stimulation ovarienne pour cryoconservation ovocytaire pourront être proposés à distance de la fin du traitement gonadotoxique (AE). Les critères d'éligibilité seront la récupération de cycles menstruels spontanés en présence d'un taux d'AMH détectable.
- **R6.** Par principe de précaution, la cryoconservation ovocytaire doit être réalisée à distance des effets mutagènes de la chimiothérapie (AE). Un accord préalable de l'oncologue sera indispensable avant la mise en route des procédures.
- **R7.** Il est recommandé d'assurer un suivi à long terme des enfants et des femmes en âge de procréer ayant eu recours à une préservation de la fertilité afin d'évaluer les taux d'utilisation et les taux de naissance à la fois après grossesse spontanée et réutilisation des gamètes et/ou du tissu germinale cryoconservé (AE).
- **R8.** Il est recommandé d'assurer un suivi à long terme de la fonction ovarienne et de la fertilité des enfants et des femmes en âge de procréer ayant bénéficié de nouvelles thérapies contre le cancer (AE).

RECOMMANDATIONS POUR LES HOMMES

LÉGENDE

- conduites à tenir recommandées
- conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

Q1 : À QUI DEVRAIT-ON CONSEILLER LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ ?

- **R1.** Toute demande de préservation de la fertilité masculine doit être accompagnée de renseignements sur la stratégie thérapeutique envisagée (doses cumulées par molécules de chimiothérapie et de radiothérapie estimées). Ces données doivent être communiquées au cancérologue pour transmission au médecin de la reproduction ; en particulier pour la radiothérapie, la dose estimée testiculaire doit être précisée (AE).
- **R2.** La conservation de spermatozoïdes doit être proposée systématiquement à tout homme pubère qui va recevoir un traitement du cancer, indépendamment de sa toxicité (Grade A).
- **R3.** La conservation de tissu testiculaire doit être proposée à tout garçon prépubère qui va recevoir un traitement par chimiothérapie dont la CED prévisionnelle est supérieure ou égale à 5 000 mg/m² (Grade A).
- **R4. En cas de chimiothérapie,** la conservation de tissu testiculaire est recommandée à tout garçon prépubère qui va recevoir un traitement par chimiothérapie dont la CED prévisionnelle est supérieure ou égale à 7 500 mg/m² (Grade A). La conservation de tissu testiculaire doit être proposée pour tout garçon pubère qui n'a pas pu bénéficier d'une conservation de spermatozoïdes et qui va recevoir un traitement par chimiothérapie dont la CED prévisionnelle est supérieure ou égale à 5 000 mg/m² (Grade A).
- **R5. En cas de radiothérapie,** le groupe de travail s'accorde pour recommander, chez le garçon prépubère ou pubère, une conservation de tissu testiculaire en cas de radiothérapie ≥ 3 Gy sur les deux testicules, et pour la discuter pour toute radiothérapie exposant les deux testicules à des doses > 2 Gy (AE).
- **R6.** Chez l'homme pubère, la conservation de spermatozoïdes est proposée en cas d'orchidectomie uni ou bilatérale totale ou partielle, de chirurgie pelvienne radicale (prostate, vessie, rectum) ou des voies séminales ou en cas de curage ganglionnaire du rétropéritoine ou en cas de chirurgie sur le rétropéritoine (prostate, vessie, rectum ± côlon) (Grade A).
- Dans certains cas, une orchidectomie partielle peut être discutée mais elle ne garantit pas une reprise de la spermatogenèse ; une préservation de la fertilité est donc nécessaire auparavant (Grade C).
- **R7.** Chez le garçon prépubère, la conservation du tissu testiculaire doit être proposée en cas d'orchidectomie uni ou bilatérale sur testicule unique anatomique ou fonctionnel (Grade A).

Situations particulières

- **R8.** En cas de progression ou de rechute chez l'homme pubère ayant une préservation de la fertilité non satisfaisante, il est recommandé de reconsidérer des modalités additionnelles de préservation de la fertilité (AE).
- **R9.** Chez le garçon prépubère, le curage ganglionnaire isolé du rétropéritoine peut entraîner à l'âge adulte une anéjaculation ou une éjaculation rétrograde. Ce traitement chirurgical n'est pas une indication de conservation de tissu testiculaire (AE).

Q2 : QUELLES SONT LES MODALITÉS DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ L'ADOLESCENT PUBÈRE, L'ADULTE ET LE GARÇON PRÉPUBÈRE ?

- **R1.** Le patient et son représentant légal (lorsque le patient est mineur) doivent être informés sur les différentes possibilités de préserver sa fertilité dès l'annonce de la maladie afin d'en optimiser la réalisation et de ne pas retarder la prise en charge en oncologie (Grade A).
- **R2.** La conservation de spermatozoïdes, technique de référence chez l'homme, est recommandée à partir de la puberté (Grade A).
- **R3.** La conservation de tissu testiculaire est recommandée principalement avant la puberté (Grade A).
- **R4.** Le traitement hormonal de protection, n'ayant fait preuve d'aucune efficacité, n'est pas recommandé (Grade A).
- **R5.** L'utilisation d'une protection testiculaire avant démarrage d'une radiothérapie avec champ d'irradiation pelvien ou du bassin (en particulier, irradiation lombo-aortique, du bassin ou des extrémités supérieures des membres inférieurs) ne dispense pas des techniques de préservation de la fertilité mentionnées ci-dessus (Grade A).
- **R6.** Du fait des risques mutagènes potentiels liés au traitement par radio et/ou chimiothérapie, la conservation de spermatozoïdes doit être effectuée avant le démarrage du traitement (Grade C).
- Étant donné le risque d'échec de conservation de spermatozoïdes du fait d'altérations sévères des paramètres spermatiques (oligozoospermie sévère, nécrozoospermie, azoospermie), de troubles de l'éjaculation ou d'échec au recueil :
 - la conservation de spermatozoïdes doit être effectuée **préférentiellement** avant le geste chirurgical en cas d'orchidectomie ;
 - la conservation de spermatozoïdes doit être **nécessairement** effectuée avant le geste chirurgical en cas de curage ganglionnaire rétropéritonéal ou de chirurgie pelvienne radicale (Grade C).
- **R7.** Les conditions à respecter dans la mesure du possible avant la conservation de spermatozoïdes sont les suivantes (AE) :
 - prévoir au moins 2 recueils de spermatozoïdes si possible ;
 - boire 1,5 litre d'eau la veille du rendez-vous ;
 - respecter entre 2 et 7 jours d'abstinence sexuelle ;
 - prescrire les tests de sécurité sanitaire selon les dispositions réglementaires en vigueur (sérologies VIH1/VIH2, VHC, VHB, AgHBs, anticorps antiHBc, anticorps antiHBs, syphilis) afin de disposer de résultats datant de moins de 3 mois le jour du rendez-vous de consultation, sauf exception validée préalablement ;
 - en cas de risque viral avéré ou potentiel, adresser le patient dans un centre adapté à la prise en charge en contexte viral ;
 - le patient devra se munir d'une prescription médicale, d'une pièce d'identité en cours de validité, de sa carte Vitale et d'une mutuelle le cas échéant.
- **R8.** En ce qui concerne les adolescents, la conservation de spermatozoïdes doit être proposée à partir de l'âge de 11 ans après avoir procédé à un examen clinique vérifiant que le développement pubertaire correspond au moins à un stade III de Tanner ou s'accompagne d'un volume testiculaire supérieur à 5 ml. Cependant, il est nécessaire d'effectuer une évaluation préalable de la maturité psychosexuelle (Grade C).
 - Tout adolescent atteint de cancer adressé pour conservation de spermatozoïdes doit être reçu seul et accompagné de son représentant légal ou de son tuteur muni de sa pièce d'identité (privilégier si possible la présence du père ou d'un représentant masculin) (AE).
 - Les modalités pratiques du recueil et de la conservation de spermatozoïdes sont précisées au patient. Il faut prendre en considération le fait que le patient peut ne pas avoir l'expérience de la masturbation (AE).
 - Les informations délivrées doivent permettre à l'adolescent de dissocier fertilité, sexualité et virilité (AE).
 - La remise d'un livret d'information en amont peut faciliter cette démarche¹.
- **R9.** Le groupe de travail rappelle que le patient bénéficiant d'une conservation de spermatozoïdes doit être informé de l'âge limite de prise en charge en AMP, qui est actuellement préconisé par le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine à 59 ans pour l'homme et à 43 ans pour la femme en France.

¹ <https://www.ligue-cancer.net/article/25977-le-cces-cest-quoi>

- **R10.** Le recueil de spermatozoïdes en vue de leur conservation s'effectue principalement par masturbation, en y associant si nécessaire un traitement pharmacologique de l'érection. La stimulation vibratoire pénienne ou par électrostimulation par voie endorectale est une alternative possible à l'échec de l'éjaculation par masturbation (Grade C).
- Le recueil de spermatozoïdes par prélèvement chirurgical testiculaire (Grade C) :
 - est recommandé en cas d'échec au recueil ou d'impossibilité de conservation (azoospermie confirmée) ;
 - doit être proposé en présence d'altérations sévères des paramètres spermatiques (oligozoospermie sévère, nécrozoospermie) compromettant l'utilisation ultérieure en AMP.

L'Onco-TESE constitue la technique la plus rapportée dans les études ; des études sont à encourager pour valider l'intérêt de la micro-TESE dans le champ du cancer.
- **R11.** La conservation de tissu testiculaire est recommandée chez le garçon prépubère avant de débiter un traitement à toxicité intermédiaire ou élevée sur la fertilité future (cf. Q1 tableau risque dans le thésaurus) (Grade A).
- **R12.** La conservation de tissu testiculaire doit être proposée chez l'adolescent pubère avant intensification thérapeutique en l'absence de conservation de spermatozoïdes satisfaisante (Grade A).
- **R13.** En cas d'indication de conservation de tissu testiculaire, les résultats des tests de sécurité sanitaire selon les dispositions réglementaires en vigueur et datant de moins de 3 mois (sérologies VIH1/VIH2, VHC, VHB, AgHBs, anticorps antiHBc, anticorps antiHBs, syphilis) doivent être présentés au laboratoire le jour du rendez-vous de consultation ou au plus tard la veille de l'intervention chirurgicale, sauf exception validée préalablement (AE).
- **R14.** Il est recommandé de réaliser le prélèvement testiculaire de façon bilatérale (Grade B).
- **R15.** Le patient et son représentant légal doivent être informés que l'utilisation ultérieure du tissu testiculaire conservé reste à l'heure actuelle du domaine de la recherche (AE).

Q3 : QUEL SUIVI DE LA FERTILITÉ APRÈS UN CANCER ?

- **R1.** Après le traitement d'un cancer, il est recommandé d'assurer un suivi de la fertilité pour tous les hommes de moins de 60 ans adapté à l'âge (garçons prépubères, adolescents, adultes) (Grade C).
- **R2.** Chez le garçon prépubère, il est recommandé de surveiller le développement pubertaire (stade de la classification de Tanner, courbe de croissance, volume des testicules, taux plasmatiques de LH, FSH, testostérone, inhibine) de manière annuelle et de manière semestrielle en cas d'altération du bilan (Grade C).

Cette surveillance permettra (AE) :

- la mise en place d'un traitement hormonal substitutif en cas de déficit endocrinien ou d'un traitement freinateur en cas de puberté précoce ;
- l'évaluation de la maturation psychosexuelle au cours de l'adolescence afin de :
 - discuter avec lui des questions relatives aux relations affectives, du devenir conjugal et parental afin d'éviter un repli sur soi et un évitement des relations amoureuses ;
 - proposer un spermogramme lorsque cette maturation est suffisante.

S'il y a eu une conservation de tissu germinal ou de spermatozoïdes, une consultation en médecine de la reproduction est une obligation légale à partir de 18 ans.

S'il n'y a pas eu de conservation de tissu germinal ou de spermatozoïdes, une consultation en médecine de la reproduction est recommandée à partir de 18 ans (AE).

- **R3.** En dehors de tout désir de paternité chez l'adolescent et l'adulte jeune, il est recommandé d'évaluer la reprise de la spermatogenèse et de la fonction endocrine testiculaire à l'issue des traitements : un premier spermogramme et une exploration de la fonction endocrine testiculaire (taux plasmatiques de LH, FSH, testostérone, inhibine) sont indiqués dans l'année suivant la fin des traitements (Grade C).
En cas d'altération du spermogramme et/ou de la fonction endocrine testiculaire, une consultation auprès d'un spécialiste en médecine de la reproduction est recommandée pour une exploration de l'altération de fertilité et la mise en place d'un suivi périodique permettant de préciser les options de prise en charge lorsque le patient aura un désir de paternité (AE).
En raison du risque d'altération de la qualité nucléaire spermatique, une contraception est recommandée pendant 18 à 24 mois après la fin du traitement (Grade C).
- **R4.** Lors du désir de paternité chez un patient **ayant eu une congélation de spermatozoïdes avant le traitement d'un cancer**, il est recommandé de mettre à jour l'exploration de la fertilité des deux membres du couple pour estimer les chances de grossesse spontanée ou la nécessité d'un recours à l'assistance médicale à la procréation. La comparaison des caractéristiques spermatiques avant et après traitement aidera à la décision, en respectant un délai d'au moins 18 à 24 mois depuis la fin des traitements pour une éventuelle utilisation des spermatozoïdes frais (cf. R3) (AE).
Le spécialiste en médecine de la reproduction devra prendre contact avec le praticien en charge du suivi du cancer pour se renseigner sur l'état clinique du patient, les traitements reçus et le pronostic afin d'adapter la prise en charge (AE).
- **R5.** Lors du désir de paternité chez un patient **n'ayant pas pu bénéficier d'une congélation de spermatozoïdes avant le traitement d'un cancer**, il est recommandé de réaliser une exploration de la fertilité du couple en tenant compte du type de cancer, du type de traitement et du délai écoulé depuis la fin du traitement (Grade C).
Le spécialiste en médecine de la reproduction devra prendre contact avec le praticien en charge du suivi du cancer pour se renseigner sur l'état clinique du patient, les traitements reçus et le pronostic afin d'adapter la prise en charge (AE).
La prise en charge du désir de paternité doit tenir compte de la possibilité de la récupération tardive de la spermatogenèse. Cependant, l'âge de la conjointe et sa réserve ovarienne doivent être pris en considération dans la prise de décision (AE).
- En cas d'azoospermie non obstructive, il n'y a pas d'argument formel contre-indiquant la recherche de spermatozoïdes testiculaires par TESE (Grade C).
- **R6.** Le patient sera informé des autres modalités pour l'accomplissement de son projet parental (don de spermatozoïdes, accueil d'embryon, adoption) (AE).

MÉTHODE

Méthode d'élaboration des recommandations

La méthode d'élaboration des recommandations est détaillée dans le thésaurus, disponible en téléchargement sur le site de l'Institut national du cancer (INCa) et sur celui des partenaires du projet. La méthode RPC (recommandation pour la pratique clinique) est employée dans le cadre de ce travail. Il s'agit d'une méthode mixte qui repose sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles et sur le jugement argumenté des experts. En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature est jugé insuffisant et qu'il existe une hétérogénéité des pratiques, la recommandation est produite sur un avis d'experts.

Une recherche bibliographique systématique a été effectuée dans la base de données PubMed® sur la période comprise entre le 1^{er} décembre 2013 et le 1^{er} décembre 2018. Afin de ne pas omettre des données plus anciennes qui seraient encore d'actualité et pour ne pas dupliquer les efforts, l'expertise s'est appuyée sur les différentes recommandations de bonne qualité qui ont été identifiées, en particulier celles de l'ASCO de 2013 s'appuyant sur des études publiées entre 2007 et 2012. Les conclusions et les recommandations des auteurs n'ont pas été considérées, seules la stratégie bibliographique et son analyse critique ont été reprises. En fonction des questions, une recherche complémentaire a été réalisée pour ces années 2007 à 2012, pour identifier d'éventuels articles non retenus dans ces recommandations de bonne pratique mais qui apporteraient de l'information dans le contexte français. Pour les questions qui n'ont pas été traitées dans les recommandations de l'ASCO 2013 ni dans leur mise à jour de 2018, une recherche bibliographique sur une période plus large (1987-2019), avec des mots clés ciblés, a été réalisée.

Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail pluridisciplinaire puis évaluées par un panel de relecteurs indépendants du groupe de travail au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont, enfin, revu les commentaires colligés afin de finaliser le document dans le cadre d'une dernière réunion.

Niveau de preuve

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles (niveau de preuve

des études individuelles), ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats. Il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées.

Gradation des recommandations

Les recommandations sont élaborées sur la base de ces conclusions accompagnées du jugement argumenté des membres du groupe de travail ; 3 formulations sont proposées :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts : « Il est recommandé... » ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis d'experts mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée/proposée : « Il peut être proposé... » ;
- en cas de non-consensus des experts, aucune recommandation ne sera formulée : « Il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander... ».

La force de la recommandation (Grade A, B, C, D ou accord d'experts) est déterminée en fonction de quatre facteurs clés et validée par les experts après un vote, sur la base de (cf. **Tableau 1**) :

- l'estimation de l'effet ;
- le niveau global de preuve : plus il est élevé, plus probablement la recommandation sera forte ;
- la balance entre effets attendus et effets indésirables : plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte.

Si les experts ne disposent pas d'études traitant précisément du sujet ou si aucune donnée sur les critères principaux n'existe, le grade de la recommandation s'appuyant sur l'avis d'experts est indiqué selon le nouveau guide de la Haute Autorité de santé (HAS) : « En l'absence de preuve scientifique, une proposition de recommandation figurera dans le texte des recommandations soumis à l'avis du groupe de lecture si elle obtient l'approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de travail. Cette approbation sera idéalement obtenue à l'aide d'un système de vote électronique (à défaut, par vote à main levée) et constituera un "accord d'experts". Si la totalité des membres du groupe de travail approuve une proposition de recommandation sans nécessité de conduire un vote, cela sera explicité dans l'argumentaire scientifique. ».

Tableau 1 : Grille HAS de niveaux de preuve des conclusions

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (grille HAS)		Grade des recommandations
Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées.	A Preuve scientifique établie
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte.	B Présomption scientifique
Niveau 3	Études cas-témoins.	C Faible niveau de preuve
Niveau 4	Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).	
Accord d'experts	En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.	AE Accord d'experts

Constitution de l'expertise

Ces recommandations nationales ont été produites par un groupe de travail pluridisciplinaire, représentatif des spécialités médicales impliquées, du mode de pratique et des répartitions géographiques. Le groupe de travail est constitué par des membres de sociétés savantes spécialistes d'organe ou spécialisées dans la biologie de la reproduction, ainsi que par des représentants de patients. Les professionnels du groupe de relecture nationale ont été proposés par les sociétés savantes intéressées par le champ de ces recommandations ainsi que par les réseaux régionaux de cancérologie (détaillé dans le thésaurus).

COORDINATION, GROUPE DE TRAVAIL ET EXPERTS RELECTEURS

Les experts du groupe de travail ont été sollicités *intuitu personae* et non en qualité de représentants d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

L'Institut national du cancer (INCa) s'est assuré que les experts proposés par le promoteur disposent de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, publiées sur le site unique DPI-SANTÉ. Dans le cadre de la procédure de labellisation, l'analyse des liens d'intérêts a été soumise à la commission des expertises de l'INCa.

Coordination

Le projet est coordonné par **HUYGHE Éric**, AFSOS, AFU

COURBIERE Blandine, CNGOF

FARSI Fadila, ACORESCA/RRC

POIROT Catherine, GRECOT

RIVES Nathalie, CECOS

ALMONT Thierry, méthodologiste, CHU, Martinique

KASSAB-CHAHMI Diana, méthodologiste - cheffe de projet, AFU, Paris

Groupe de travail

■ Sous-groupe « femme » (coordinatrice : **COURBIERE Blandine**)

BERGER Claire, oncopédiatre, Saint-Étienne

BERGÈRE Marianne, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

COURBIERE Blandine, gynécologue, médecin de la reproduction, Hôpital de la Conception, Marseille

DECANTER Christine, gynécologue, médecin de la reproduction, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille

DHEDIN Nathalie, hématologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

ELEFANT Élisabeth, médecin embryologiste, CRAT, Paris

GRYNBERG Michael, gynécologue, médecin de la reproduction, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart

BOINVILLIERS-NICOLLET Frédérique, représentante de patients, Association Laurette Fugain, Neuilly-sur-Seine

PAPAXANTHOS Aline, biologiste de la reproduction, Bordeaux

PIBAROT Michèle, médecin coordonnateur du RRC OncoPaca-Corse

POIROT Catherine, biologiste de la reproduction, Hôpital Saint-Louis, Paris

PROVANSAL Magali, oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

QUÉRO Laurent, oncologue radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

■ Sous-groupe « homme » (coordinatrice : **RIVES Nathalie**)

BARRAUD-LANGE Virginie, biologiste de la reproduction, Hôpital Cochin

BÉRANGER Marie-Christine, représentante de patients, Association France Lymphome Espoir, Paris

BERGER Claire, oncopédiatre, Saint-Étienne

BERGÈRE Marianne, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

DEMOOR-GOLDSCHMIDT Charlotte, radiothérapeute, médecin de l'après-cancer et épidémiologiste, CHU d'Angers et INSERM Villejuif

FARSI Fadila, oncologue médicale, Lyon

GISCARD D'ESTAING Sandrine, biologiste de la reproduction, Lyon

HUYGHE Éric, urologue, andrologue, CHU Rangueil, Toulouse

LEJEUNE Hervé, endocrinologue, andrologue, Lyon

METHORST Charlotte, urologue, andrologue, Saint-Cloud

RIVES Nathalie, biologiste de la reproduction, Rouen

SAIAS Jacqueline, biologiste de la reproduction, Marseille

VÉRONIQUE-BAUDIN Jacqueline, ingénieur hospitalier, responsable recherche en cancérologie, CHU Martinique

Suivi du projet par l'INCa

GABREL Lydie, cheffe de projet au département Bonnes Pratiques (jusqu'en mai 2020)

DUPERRAY Marianne, directrice, direction des Recommandations et du Médicament

VERMEL Christine, responsable de la mission Qualité et Conformité de l'expertise

HOOG-LABOURET Natalie, pédiatre, responsable de la mission Recherche en pédiatrie

Relecture nationale

La liste des 97 relecteurs est disponible dans le thésaurus téléchargeable sur le site de l'Institut national du cancer et des partenaires du projet (AFU, AFSOS, CECOS, CNGOF, GRECOT...).



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa

Réalisation : Desk

ISBN : 978-2-37219-744-1

ISBN net : 978-2-37219-745-8

DEPÔT LÉGAL JANVIER 2021

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr