RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

JANVIER 2021

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES ATTEINTS D'UN CANCER

/ thésaurus

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'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 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 COordinateurs 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 chez les hommes et les femmes atteints d'un cancer / Thésaurus,* janvier 2021.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS 11

1 Présentation du thème 12

1.1 Contexte 12
1.2 Objectifs 13
1.3 Enjeux 13

2 Cadrage du thème de travail 15

2.1 Données disponibles 15
2.2 Délimitation du thème et justification 15
2.3 Patients concernés par le thème 15
2.4 Professionnels de santé concernés par le thème 16
2.5 Questions cliniques 16
1- Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité féminine ? 16
2- Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité masculine, notamment chez l'enfant ? 16
3- À qui devrait-on conseiller la préservation de la fertilité ? 16
2.6 Modalités de réalisation 17
2.6.1. Méthodologie retenue, justification et description 17
2.6.2. Revue et analyse critique des données disponibles 18
Critères de sélection des études 19
Critères d'exclusion des études 19
Résultat de la stratégie bibliographique 19
2.6.3. Relecture nationale 20
2.6.4. Gestion des liens d'intérêt des experts 21
2.6.5. Étapes et calendrier prévisionnel 21
2.7 Outils d'implémentation 23
2.8 Actualisation des recommandations 23
2.9 Collaboration avec l'INCa 24

3 Introduction générale 25

3.1 Données épidémiologiques des cancers en fonction de l'âge (rapport de l'INCa) 25
3.1.1. Epidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent 25
3.1.2. Epidémiologie des cancers de l'adulte 26
3.2 Données de l'Agence de la biomédecine (ABM) sur la population cible en termes de PF 34
3.3 Nombre de conservations de gamètes et de tissus en France 35
3.4 Nombre de centres ayant une autorisation pour la conservation de gamètes et de tissus germinaux 35
3.5 Discordance entre la population cible de patients atteints de cancer et le nombre de patients bénéficiant d'une préservation de la fertilité 35
3.6 Données réglementaires 36
3.6.1. Article L. 2141-11 du Code de la santé publique 37
3.6.2. Loi de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004 37
3.6.3. Loi de bioéthique n°2011-814 du 7 juillet 2011 37
3.6.4. Arrêté du 3 août 2010 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP 38
3.6.5. Arrêté du 18 juin 2012 fixant la liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation 38

3.6.6. Décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation.38
3.6.7. Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation 40
3.6.8. Arrêté du 30 Juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP 40
3.6.9. Coût de la préservation - Texte réglementaire sur la prise en charge financière limitée si AME 40
3.6.10. Référence des textes réglementaires en relation avec la préservation de la fertilité : 41
Pour l'AMP....41
Pour le don de gamètes et la conservation (dispositif actuel et non le projet de loi) 41
3.6.11. Jusqu'à quel âge peut-on congeler ses spermatozoïdes ? 41
3.7 Plans cancer 42
3.7.1. Plan cancer 2003-2007 42
3.7.2. Plan cancer 2009-2013 42
3.7.3. Plan cancer 2014-2019 43
3.8 Autres préconisations nationales....44
3.8.1. Dispositif d'annonce 44
3.8.2. PPS....44
3.8.3. Panier de soins de support INCa....44
3.8.4. Place des échanges pluridisciplinaires 45
3.9 Acceptabilité par les patients et adhésion des professionnels 45
3.9.1. Acceptabilité par les enfants / adolescents....45
3.9.2. Acceptabilité par les adolescents et les jeunes adultes 46
3.9.3. Acceptabilité par les adultes....48
3.9.4. Adhésion des professionnels....50
4 Argumentaire - Groupe FEMME 52
4.1 Q1 – Groupe FEMME : à qui devrait-on conseiller la préservation de la fertilité (informer et agir) ? 52
4.1.1. Chimiothérapie 52
Analyse des données de la littérature 52
- Âge à la ménopause [Byrne 1992, Sklar 2006, van der Kaaij 2012, Swerdlow 2014] 53
- Signes d'insuffisance ovarienne prématurée 53
- Autres marqueurs de la fonction ovarienne 55
Synthèse Q1 – « Effets des traitements – Chimiothérapie » 56
Conclusions des données de la littérature 56
Recommandations 56
4.1.2. Ovaires, utérus, vagin et radiothérapie 57
Analyse des données de la littérature 57
Impact de la radiothérapie sur l'ovaire (cf. Tableau 12) 57
Impact de la radiothérapie sur l'utérus....62
Dysfonction utérine 62
Impact de l'irradiation sur le vagin 63
Conséquences fonctionnelles en cas de grossesse....63
Impact de l'irradiation corporelle totale sur l'utérus....64
Impact de l'irradiation sur l'hypothalamus et l'hypophyse 64
Synthèse Q1 – « Effets des traitements - Ovaires, utérus et radiothérapie» 65

Conclusions des données de la littérature 65
Recommandations du groupe de travail....66
4.2 Q2 – Groupe FEMME : Quels sont les traitements médicaux ou chirurgicaux permettant de réduire le risque d'infertilité ?....67
4.2.1. Traitements médicaux - agonistes de la GnRH 67
Analyse des données de la littérature 67
Analyse critique des méta-analyses récentes (NP 1)....67
Analyse critique des études randomisées récentes (NP 1)....69
Synthèse Q2 – « Traitements médicaux - agonistes de la GnRH »....71
Conclusions des données de la littérature 71
Discussion – avis d'experts....72
Recommandations du groupe de travail 72
4.2.2. Traitements chirurgicaux visant à préserver la fertilité féminine....73
4.2.2.1. Transposition ovarienne 73
Analyse des données 73
Synthèse Q2 – « Traitements chirurgicaux visant à préserver la fertilité féminine - Transposition ovarienne » 74
Conclusions des données de la littérature 74
Discussion – avis d'experts....75
Recommandations du groupe de travail 75
4.2.2.2. Transposition utérine....75
Analyse des données 75
Synthèse Q2 – « Traitements chirurgicaux visant à préserver la fertilité féminine - Transposition utérine »....76
Conclusions des données de la littérature 76
Discussion - avis d'experts....76
Recommandations du groupe de travail 76
4.3. Q3 – Groupe FEMME : Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité chez l'adulte et chez l'enfant ?....77
4.3.1. Cryoconservation ovocytaire - Cryoconservation embryonnaire : pré-requis pour une stimulation ovocytaire pour recueil d'ovocytes matures 77
Analyse des données 77
Les protocoles de stimulation 77
Obtenir le maximum d'ovocytes dans un temps restreint : principes du « démarrage aléatoire ou random-start » et double stimulation....78
Protocole de stimulation ovarienne *random-start*....78
Protocole de double stimulation ovarienne 79
Synthèse Q3 – « Cryoconservation ovocytaire - Cryoconservation embryonnaire :....79
pré-requis pour une stimulation ovocytaire en vue d'une vitrification ovocytaire » 79
Conclusions des données de la littérature 79
Discussion – avis d'experts....80
Recommandations du groupe de travail 80
4.3.2. Cryoconservation ovocytaire – Cryoconservation embryonnaire : aspects biologiques et chances d'avoir un enfant....81
Analyse des données 81
Cryoconservation ovocytaire par vitrification 81
Cryoconservation embryonnaire : aspects biologiques et chances d'avoir un enfant....82

Synthèse Q3 – « Cryoconservation ovocytaire - Cryoconservation embryonnaire : aspects biologiques et chances d'avoir un enfant » 82
Conclusions des données de la littérature 82
Discussion – avis d'experts 83
Recommandations du groupe de travail 83
4.3.3. Thérapies anti-œstrogéniques pour les tumeurs œstrogéno-sensibles 84
Analyse des données 84
Inhibiteurs de l'aromatase 84
Tamoxifène 85
Synthèse Q3 – « Thérapies anti-œstrogéniques pour les tumeurs œstrogéno-sensibles » .85
Conclusions des données de la littérature 85
Discussion – avis d'experts 86
Recommandations du groupe de travail 86
4.3.4. Cryoconservation de tissu ovarien / autogreffe 86
Analyse des données 86
Avantages de la technique et population cible 86
Inconvénients de la CTO 87
Utilisations du tissu ovarien cryoconservé 87
Technique de greffe de tissu ovarien 88
Devenir après autogreffe de tissu ovarien 89
Longévité des greffons 89
Complications de la greffe de tissu ovarien 89
Risque de réintroduction de la pathologie initiale 89
Quand prélever le tissu ovarien ? 90
Greffe de tissu ovarien faite avec du tissu cryoconservé avant la puberté 91
Facteurs influençant les résultats d'une greffe de tissu ovarien 91
Devenir des enfants 91
Aspect réglementaire et prise en charge de la conservation et de l'autogreffe de tissu ovarien 91
Synthèse Q3 – « Cryoconservation de tissu ovarien (CTO) / autogreffe » 92
Conclusions des données de la littérature 92
Discussion – avis d'experts 92
Recommandations du groupe de travail 92
4.3.5. Maturation ovocytaire in vitro 93
Analyse des données 94
Quand recueillir les ovocytes immatures ? 94
Efficacité de la technique 94
Synthèse Q3 – « Maturation ovocytaire in vitro (MIV) » 94
Conclusions des données de la littérature 94
Discussion – avis d'experts 95
Recommandations du groupe de travail 95
4.3.6. Combinaison de différentes techniques de préservation de la fertilité 96
Analyse des données 96
Cryoconservation de tissu ovarien - stimulation ovarienne pour cryoconservation ovocytaire 96
Stimulation ovarienne première pour cryoconservation ovocytaire suivie d'une cœlioscopie le jour de la ponction ovocytaire pour cryoconservation de tissu ovarien .96

Cœlioscopie première pour cryoconservation de tissu ovarien suivie d'une stimulation ovarienne pour cryoconservation ovocytaire 96
Cryoconservation de tissu ovarien (CTO) et MIV ex vivo 97
Synthèse – Q3 « Combinaison de différentes techniques de préservation de la fertilité » ...98
Conclusions des données de la littérature 98
Discussion – avis d'experts 98
Recommandations du groupe de travail 99
4.4. Q4 – Groupe FEMME : Quel suivi de la fertilité après cancer ? 100
4.4.1. Introduction 100
4.4.2. Modalités du suivi après traitement du cancer 100
Analyse des données 100
Suivi des cycles menstruels et de la réserve ovarienne reflétée par l'AMH après traitement 100
Dosage du taux d'AMH après chimiothérapie 100
Taux d'AMH et cycles menstruels après cancer 101
Fertilité après cancer 102
Faut-il proposer une préservation de la fertilité (PF) après cancer ? 103
Pour les patientes traitées pour un cancer dans l'enfance ayant reçu un traitement à risque élevé d'insuffisance ovarienne 104
Pour les patientes traitées pour un cancer dans l'enfance ayant reçu un traitement à risque modéré 104
Pour les patientes traitées pour un cancer dans l'enfance ayant reçu une radiothérapie pelvienne 105
Synthèse Q4 – « Quel suivi de la fertilité après cancer ? » 105
Conclusions des données de la littérature 105
Discussion – avis d'experts 105
Recommandations du groupe de travail 106
5 Argumentaire - Groupe HOMME 108
5.1 Q1 – Groupe HOMME : à qui devrait-on conseiller la préservation de la fertilité (informer et agir) ? 108
5.1.1. Rappel physiologique sur le testicule et les effets toxiques de la chimiothérapie ou de la radiothérapie sur les cellules souches spermatogoniales 108
5.1.2. Sensibilité des cellules germinales masculines aux traitements par chimiothérapie et radiothérapie 108
5.1.3. Les tumeurs du testicule chez l'enfant 110
La tumeur vitelline 110
Le tératome 111
Les tumeurs à cellules de Leydig 111
Les tumeurs à cellules de Sertoli 111
Le gonadoblastome 111
Le rhabdomyosarcome para testiculaire 111
5.1.4. Les tumeurs du testicule chez l'adulte 111
Les tumeurs germinales (90 à 95 %) 112
Les tumeurs non germinales (5 à 10 %) 112
Les tumeurs secondaires 112
La néoplasie germinale intratubulaire (NGIT) 112
5.1.5. Traitement chez l'enfant – analyse des données 112
La chirurgie 112

Orchidectomie par voie inguinale 112
Chirurgie conservatrice 113
La radiothérapie (RT) 114
Irradiation corporelle totale (ICT) 114
Radiothérapie testiculaire 114
Suivi après irradiation corporelle en totalité (ICT) 116
L'effet de la curiethérapie prostatique sur la fonction reproductive 117
Radiothérapie et dysfonction érectile 117
Conclusion radiothérapie pelvienne 117
Radiothérapie cérébrale 117
La chimiothérapie (CT) 119
Toxicité des molécules (doses cumulées) 120
Nouvelles thérapies 121
5.1.6. Traitement chez les adolescents et adultes – analyse des données 121
Chirurgie 122
Diminution de la spermatogenèse 122
Troubles de l'éjaculation 122
Orchidectomie 123
Tumeur germinale de stade I 123
Tumeur germinale non séminomateuse 123
Séminome 123
Tumeur germinale métastatique 123
Tumeur germinale non séminomateuse 123
Séminome 123
Chirurgie conservatrice dans les tumeurs du testicule 123
Tumeurs bénignes 124
Tumeurs germinales 124
Radiothérapie (RT) 124
Chimiothérapie (CT) 124
Protocole BEP et cisplatine 126
Protocole ABVD 127
Protocole BEACOPP et BEACOPP escaladé 127
Hydroxyurée 127
Nouvelles thérapies 128
Inhibiteurs de protéines kinases - imatinib (molécule la mieux documentée) 128
Inhibiteurs de MAP Kinase - dabrafenib 128
Inhibiteurs de mTOR - sirolimus, éverolimus [Lorenzi 2016] 128
Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique 128
Inhibiteurs du TNFα (infliximab, adalimumab, étanercept) 129
Inhibiteur systémique de la voie de signalisation hedgehog : vismodegib 129
Toxicité gonadique plus ou moins irréversible chez l'animal. Aucune donnée disponible chez l'humain [Grunewald 2015]. 129
5.1.7. Greffes autologues ou allogéniques de cellules souches hématopoïétiques 131
Synthèse Q1 : Groupe HOMME : « À qui devrait-on conseiller la préservation de la fertilité ? » 131
Conclusions des données de la littérature 132
Discussion d'experts 133
Recommandations du groupe de travail 133

5.2 Q2 – Groupe HOMME :– Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité et de réduction du risque d'infertilité chez l'adolescent pubère, l'adulte et le garçon prépubère? 135
5.2.1. La conservation de spermatozoïdes 135
Les modalités d'accueil des patients 135
Prise de rendez-vous 135
Conditions pré-analytiques à respecter dans la mesure du possible 136
Spécificité de l'accueil chez l'adolescent 136
Cas particulier du cancer du testicule : faut-il envisager la conservation des spermatozoïdes avant ou après l'orchidectomie ? 137
Recueil des spermatozoïdes 138
À partir de quel âge proposer la conservation de spermatozoïdes ? 138
Selon le stade de Tanner ? 138
Selon le volume testiculaire ? 139
Faisabilité de la conservation de spermatozoïdes selon les paramètres spermatiques et selon l'âge (cf. Tableau 19) 139
Jusqu'à quel âge peut-on congeler ses spermatozoïdes ? 141
Taux de succès 141
Succès du recueil de sperme en fonction de l'âge 141
Succès de la conservation de spermatozoïdes 142
Durée de la conservation de spermatozoïdes 143
Impact du type de cancer sur les paramètres spermatiques et les taux de succès 143
Spécificité chez l'adolescent 146
Refus de conservation de spermatozoïdes 146
Échec de recueil 146
Hypospermie chez l'adolescent 147
Conservation de spermatozoïdes impossible 148
Cas particulier de l'orchidectomie 149
Techniques de recueil du sperme 150
Masturbation 150
Onco-TESE 150
micro-TESE 151
5.2.2. La conservation de tissu testiculaire 151
Synthèse des pratiques actuelles 151
Patient pré-pubère et pubère 151
Modalités de réalisation du prélèvement 152
Modalités de congélation du tissu testiculaire 152
Utilisation du tissu testiculaire 154
Transplantation de cellules germinales et greffe de tissu testiculaire 154
La greffe de tissu testiculaire 155
La spermatogenèse in vitro 155
5.2.3. Quels sont les traitements médicaux ou chirurgicaux permettant de réduire le risque d'infertilité ? 156
Traitements médicaux - agoniste de la GnRH 156
Données cliniques 156
Données chez l'animal 158
Traitements chirurgicaux 159
Orchidectomie partielle 159
Transposition testiculaire avant radiothérapie 160

Dispositif de protection testiculaire 160
Synthèse Q2 : Groupe HOMME : « Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité chez l'adolescent pubère, l'adulte et le garçon prépubère? " 161
Conclusions des données de la littérature 161
Discussion – avis d'experts 162
Recommandations du groupe de travail 163
5.3 Q3 – Groupe HOMME : Quel suivi de la fertilité après cancer ? 166
5.3.1 Introduction 166
5.3.2. Modalités du suivi après traitement du cancer 166
1. En fonction de la réalisation ou non d'une congélation de spermatozoïdes avant le traitement du cancer 167
2. En fonction des aspects chronologiques 168
3. En fonction du type de cancer et des modalités du traitement 168
5.3.3. Impact des traitements en fonction de l'âge 169
Chez le garçon prépubère 169
Effet des chimiothérapies : *Cyclophosphamide Equivalent Dose* (CED) 169
Effet de la radiothérapie cérébrale 171
Paramètres utilisés dans la littérature pour le suivi 171
Chez l'adolescent et l'adulte 171
Effet de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur le spermogramme, la qualité de la chromatine et de l'ADN spermatique et les risques d'aneuploïdie et d'anomalies chromosomiques 171
Effet de la greffe de moelle 173
5.3.4. Modalités de suivi en fonction du désir de paternité 174
Chez l'adolescent et l'adulte n'ayant pas de projet actuel de paternité 174
Chez le patient ayant un désir de paternité actuel 174
Si une conservation de spermatozoïdes a été réalisée 174
Si une conservation de spermatozoïdes n'a pas été réalisée 175
Synthèse Q3 : Groupe Homme - " Quel suivi de la fertilité après cancer ?" 176
Conclusions des données de la littérature 176
Discussion – avis d'experts 178
Recommandations du groupe de travail 178
6 Annexes 181
Annexe 1 : groupe de pilotage et groupe de travail 181
Groupe de pilotage 181
Groupe de travail 181
Suivi du projet par l'INCa 182
Groupe de relecture nationale (97 relecteurs) 182
Annexe 2 : recherche bibliographique 185
Annexe 3 : grilles d'analyse critique des études 186
Extraction des données des études originales 186
Analyse critique des études originales 187
Extraction des données et analyse critique des synthèses méthodiques et méta-analyses 188
Analyse des études qualitatives 190
Annexe 4 : grille HAS de niveaux de preuve des conclusions 191
Annexe 5 : règles de calcul de la CED 192
7 Références bibliographiques 193

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 équivalent 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
IIU	Insémination intra-utérin
INCa	Institut national du cancer
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	oligoasthénotératospermie
OATS	Oligoasthénotératozoospermie sévère
PF	Préservation de la fertilité
RPLND	Curage des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux
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*

1 Présentation du thème

1.1 Contexte

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 [**Allemani 2015, Cowppli-Bony 2017**]. Le taux de survie à cinq ans des cancers de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte (AJA) dépasse les 80 % [**Bonaventure 2017**].

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 [**Deshpande 2015, Vitale 2018**]. 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 [**Taylor 2016**].

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 [**Donnez 2017**] et le premier cas de grossesse spontanée et de naissance vivante après greffe de tissu ovarien conservé durant l'enfance a également été rapporté [**Demeestere 2015**]. Par ailleurs, le niveau de preuve en termes d'efficacité des techniques a augmenté, les faisant considérer comme des techniques sortant du champ expérimental (conservation 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 [**Jones 2017a, Jones 2017b, Logan 2018**]. 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 [**Preaubert 2016, Jones 2017b, Louwe 2018**].

Afin de réduire les inégalités et les risques de perte de chance pour certains malades et compte tenu des nouvelles données récentes de la littérature, il a été jugé nécessaire d'homogénéiser les pratiques dans le cadre d'élaboration de recommandations de bonne pratique (RBP) élaborées selon une méthode rigoureuse et bien définie (cf. ci-après).

Par ailleurs dans le cadre de ce travail, les mesures innovantes faisant l'objet de protocoles de recherche clinique ont été discutées par le groupe de travail.

1.2 Objectifs

L'objectif de ce travail a été :

- la mise à jour du référentiel de l'AFSOS 2013[1] (sélection des questions nécessitant une mise à jour : cf. ci-après) ;
- l'élaboration de nouvelles recommandations pour les questions non traitées à ce jour.

Une attention particulière est accordée aux points suivants :

- recensement des recommandations ou textes réglementaires en médecine et biologie de la reproduction au niveau national et international ;
- évaluation de la cible populationnelle par pathologie cancéreuse et tranches d'âge ;
- réflexion spécifique sur l'accompagnement des adolescents-jeunes adultes et des enfants.

1.3 Enjeux

La préservation de la fertilité (PF) est un enjeu majeur pour les patients atteints d'un cancer. La prise en charge, en particulier chez les très jeunes enfants, les adolescents et les jeunes adultes, demeure un défi pour les professionnels de la santé. La PF soulève des questions médicales et de qualité de vie de plus en plus importantes pour ces patients dont les réponses doivent être adaptées à l'âge et au traitement, incluant des soins médicaux et psychologiques, avant, pendant et après le traitement. L'objectif principal est de s'assurer que tous les patients, leurs parents et partenaires ont bénéficié d'une information préalable leur permettant de faire un choix éclairé.

Pour ce faire ont été identifiés les domaines d'intérêt particulier suivants :

- communication, information, documentation, et formation ;
- parcours de soins adapté ;
- soins de support durant et après la prise en charge ;
- aide à la décision des professionnels, des patients (et de leur préférence) en termes de préservation de la fertilité avant, pendant et après le traitement ;
- évaluation de l'infertilité après traitement ;
- aide à la réalisation du projet parental après traitement.

Ce travail vise à :

- mettre à disposition des intervenants français et francophones du domaine de l'oncologie un référentiel de qualité et actualisé. Ce référentiel a été élaboré par un groupe de travail multidisciplinaire (experts des différentes sociétés savantes du domaine de l'oncologie et de la reproduction, représentants d'associations de patients), et a utilisé une méthodologie structurée avec définition prospective des ambitions de maintenance et études d'impact à moyen et long terme ;
- améliorer la délivrance à la phase d'annonce de l'information des patients concernant les risques d'atteinte de la fertilité liés au traitement, des possibilités de préservation de la

[1] http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/CANCER_FERTILITE_J2R_2011_modifiee_2013-2.pdf

fertilité, des procédures existantes incluant leurs avantages, inconvénients et leurs limites en termes de succès et de la nécessité d'une évaluation de la fertilité après l'arrêt des traitements ;

- faciliter l'adressage à un spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité ;
- assurer un égal accès des patients sur l'ensemble du territoire aux plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité (organisations formalisées associant un lieu d'accueil et de suivi, de consultations pluridisciplinaires et un plateau technique de cryobiologie). La mise en œuvre de cette action rejoint l'action n°4 du Plan PEGh, dédiée à la préservation de la fertilité, et qui vise à « promouvoir les activités clinico-biologiques de préservation de la fertilité pour assurer une offre équitable sur le territoire en lien avec le plan cancer » ;
- assurer le suivi des patients (enfants, adolescents et adultes jeunes) qui ont ou non bénéficié de procédures de préservation de la fertilité avant le traitement du cancer ;
- améliorer la délivrance simultanée de l'information des troubles de la sexualité liés à la maladie ou au traitement.

L'enjeu est d'améliorer la qualité des traitements et du service médical rendu aux patients afin de réduire les inégalités de soins.

- Ce travail de référentiel doit permettre à l'ensemble des acteurs de l'oncologie de proposer à leurs patients un accompagnement individualisé dans le champ de la préservation de la fertilité.
- Il devrait aussi apporter des arguments permettant de faciliter la proposition de certaines options thérapeutiques pour limiter le recours à des stratégies moins pertinentes et par là même limiter les éventuels effets indésirables qui pourraient en résulter.
- Enfin, il devrait favoriser la recherche sur la prévention et sur la réduction des risques d'altération de la fertilité ainsi que sur sa restauration.

2 Cadrage du thème de travail

2.1 Données disponibles

Une recherche bibliographique des RBP existantes a permis d'identifier un article conduit par un consortium financé par l'Union européenne (PanCareLIFE[2]), recensant de manière exhaustive les recommandations de bonnes pratiques sur le sujet [**Font-Gonzalez 2016**]. L'analyse de la qualité méthodologique (selon la grille AGREE II [**Brouwers 2010**] permettait de conclure que 8 des 25 RBP répondaient aux critères de qualité [**COSA , Backhus 2007, NVOG 2007, Howard 2011, Loren 2013, NICE 2013, SIGN 2013, Fernbach 2014**]. Les éventuelles hétérogénéités entre les RBP ainsi sélectionnées ont été identifiées. Les auteurs concluaient à un taux de concordance relativement faible entre ces différentes RBP ainsi retenues et analysées :

- préservation de la fertilité féminine, concordance pour seulement 12,8 % des RBP
- préservation de la fertilité masculine, concordance pour seulement 11,4 % des RBP.

Ces discordances sont en partie expliquées par l'évolution rapide de la littérature dans le domaine de la préservation de la fertilité, ce qui justifie l'intérêt de ce travail. Toutefois, cette hétérogénéité entre les RBP constitue un obstacle à l'utilisation d'une recommandation unique comme base de travail en vue d'une éventuelle adaptation (méthode ADAPTE) ; ce constat nous a conduits à appliquer la méthode RPC (cf. ci-après).

2.2 Délimitation du thème et justification

Dans le cadre de ce travail, plusieurs éléments ont justifié le choix des questions cliniques :

- une première recherche bibliographique qui a permis d'identifier les hétérogénéités dans les RBP existantes ;
- l'évolution des connaissances sur certaines questions et sur leur éventuel impact dans la pratique clinique ;
- les disparités dans la pratique clinique qui pourraient ainsi en émerger et entraîner une éventuelle inégalité dans la pratique des soins et une diminution du service médical rendu ;
- les enquêtes de pratique réalisées en France et la perception des patients eux-mêmes sur les conditions de leur prise en charge et leurs séquelles (Vican 2 et Vican 5).

Les questions qui ont été traitées dans le référentiel de l'AFSOS 2013, pour lesquelles les nouvelles données risquent de changer les conclusions ou de modifier leur niveau de preuve ont fait l'objet de cette actualisation.

2.3 Patients concernés par le thème

Ces recommandations concernent les enfants, les adolescents et les adultes en âge de procréer traités pour un cancer, quelle que soit la modalité de traitement dès lors que la maladie et/ou son traitement sont susceptibles de faire courir un risque sur leur fertilité.

[2] http://www.pancarelife.eu

2.4 Professionnels de santé concernés par le thème

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 ;
- la gestion des effets indésirables impactant la fertilité, induits par le cancer ou par ses traitements.

2.5 Questions cliniques

Les questions qui ont été traitées dans le référentiel de l'AFSOS 2013, pour lesquelles les nouvelles données risquent de changer les conclusions ou de modifier leur niveau de preuve font l'objet de cette actualisation. Ces questions sont les suivantes :

1- Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité féminine ?

- Chez la femme pubère, il existe à ce jour deux techniques préconisées par les recommandations internationales pour la préservation de la fertilité : la cryoconservation embryonnaire et la cryoconservation ovocytaire. Les autres techniques sont comparées à ces deux techniques de référence.
- Chez la fille prépubère, les différentes techniques (cryoconservation de tissu ovarien, maturation in vitro, techniques de protection gonadique) sont comparées entre elles.
- Le critère de jugement principal est le nombre de grossesses ; les critères secondaires sont le nombre de naissances vivantes et de naissances saines, l'acceptabilité.

2- Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité masculine, notamment chez l'enfant ?

- Chez l'homme pubère, la congélation de spermatozoïdes éjaculés est la technique de référence. Les techniques mises en œuvre en cas de trouble de l'éjaculation (électroéjaculation, vibrostimulation) sont comparées entre elles. Les techniques proposées en cas d'azoospermie ou d'échec à la congélation de spermatozoïdes éjaculés (TESE, microTESE) sont comparées entre elles.
- Chez le garçon prépubère, les techniques (congélation de tissu testiculaire, en vue de transplantation orthotopique, maturation in vitro, ainsi que les techniques de protection gonadiques) sont comparées entre elles.
- Le critère de jugement principal est le nombre de grossesses ; les critères secondaires sont le nombre de naissances vivantes et de naissances saines lorsque ces critères de jugement sont applicables.

3- À qui devrait-on conseiller la préservation de la fertilité ?

- Facteurs de risque et spécificités de la population (analyses multivariées : âge, cancer, stade, traitements, co-morbidités, projet de vie…).
- Sur la base des critères de jugement (avantages *vs* inconvénients).

Par ailleurs, bien que ne relevant pas de l'élaboration de conduites à tenir cliniques, le sujet de l'information des patients (type d'informations, moments et modalités de transmission de l'information…) et des professionnels est abordé par le groupe de travail.

Pour les sujets de type « organisationnel » qui n'entrent pas dans le champ strict de ce projet de label mais qui font partie de l'approche globale et du contexte dans lequel se fondent et sont appliquées les conduites à tenir cliniques, il est proposé que le fruit des discussions issues du groupe de travail du label, puisse alimenter d'autres travaux (notamment ceux de l'Institut national du cancer), en cours ou à venir.

2.6 Modalités de réalisation

2.6.1. Méthodologie retenue, justification et description

La méthode RPC[3] (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. Le déroulé doit être clair et transparent quant :

- aux études retrouvées et études retenues,
- à leurs résultats respectifs, leurs limites et forces méthodologiques,
- à la conclusion du groupe de travail et la recommandation.

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.

La méthode RPC est scindée en 4 phases :

- revue systématique et synthèse de la littérature,
- rédaction de la version initiale des recommandations,
- relecture nationale externe au groupe de travail,
- finalisation.

[3] https://www.has-sante.fr//portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf

La qualité méthodologique des études est analysée selon des grilles dédiées (cf. Annexe 3 : grilles d'analyse des études). Cette analyse méthodologique des études complétée par l'analyse de la pertinence clinique permet d'aboutir à l'attribution de niveaux de preuve aux conclusions des données factuelles de la littérature.

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 (cf. Annexe 4 : Grille HAS de niveaux de preuve des conclusions).

Les recommandations sont élaborées sur la base de ces conclusions accompagnées du jugement argumenté des membres du groupe de travail. Trois 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 :

- 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 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 ».

2.6.2. Revue et analyse critique des données disponibles

Les critères de recherche des études sont les suivants (cf. Annexe 2 : recherche bibliographique) :

- patients atteints de cancer ;
- interventions à évaluer (selon les questions cliniques) ;
- études en français ou en anglais, chez l'homme ou la femme ;
- tous les types d'études ont été recherchés sauf les revues générales, les lettres, les éditoriaux et les communications à des congrès. Les méta-analyses/synthèses

méthodiques et essais randomisés ont été recherchés dans un premier temps puis les études non randomisées ou rétrospectives ou études transversales ;
- période de recherche : 2007-2017 (10 dernières années).

Compte tenu de la transversalité du sujet et du nombre important de questions traitées, le groupe de travail a souhaité se consacrer à l'analyse de la littérature publiée sur les 5 dernières années (2012 à 2017). Afin de ne pas omettre des données plus anciennes qui seraient encore d'actualité et pour ne pas dupliquer les efforts, la recherche, la sélection et l'analyse critique de la littérature des années 2007 à 2012 se sont appuyées en partie sur le travail déjà réalisé dans les différentes RBP de l'article de Font-Gonzalez [**Font-Gonzalez 2016**]. En particulier, les références bibliographiques des recommandations de l'ASCO [**Loren 2013**] répondant aux mêmes questions que le présent projet de référentiel, ont été privilégiées. 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 RBP 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, notamment pour les questions traitées dans l'argumentaire « femmes » :
- Q4 "Suivi des cycles menstruels et de la réserve ovarienne reflétée par l'AMH après traitement": "AMH"; "chemotherapy"; "breast cancer"; "lymphoma, cancer", "menstrual activity"; "amenorrhea"; "ovarian follicles"
- Q4 "Fertilité après cancer": "fertility"; "pregnancy"; "cancer"; "breast cancer"; "lymphoma"; "leukemia"; "stem cell transplantation"; "adolescent"; "young adult"

Critères de sélection des études

- Inclusion : population ayant un potentiel de reproduction et/ou en âge de procréer (homme < 60 ans et femme < 40 ans)
- Toute modalité ou technique de préservation de la fertilité.

Dans un premier temps, seules les études de haut niveau de preuve ont été retenues (synthèses méthodiques ou méta-analyses et essais randomisés). En cas d'identification d'une synthèse méthodique de qualité, les études qui y sont identifiées n'ont pas été à nouveau retenues dans le cadre de cette expertise, afin d'éviter la duplication des efforts et de permettre une analyse critique détaillée de l'ensemble des études retenues.

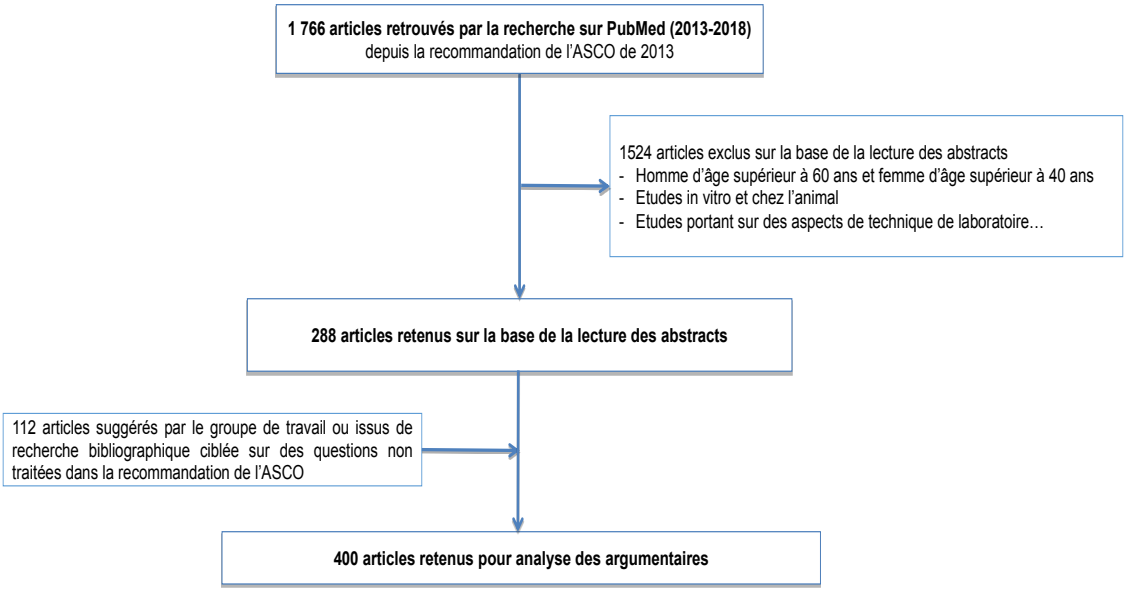
Critères d'exclusion des études

- homme d'âge supérieur à 60 ans et femme d'âge supérieur à 40 ans ;
- études in vitro et chez l'animal sauf si ces études expérimentales sont les seules disponibles pour les techniques les plus récentes de préservation de la fertilité ;
- études portant sur des aspects de technique de laboratoire ;
- études de cas.

Résultat de la stratégie bibliographique

Le résultat de la recherche et de la sélection bibliographiques est décrit dans la Figure 1.

FIGURE 1 : MÉTHODE DE SÉLECTION



2.6.3. Relecture nationale

Les partenaires suivants ont été sollicités :

- AFSOS Association francophone pour les soins oncologiques de support
- AFU Association française d'urologie
- AIUS Association interdisciplinaire post-universitaire de sexologie
- CECOS Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme
- CNGOF Collège national des gynécologues et obstétriciens français
- CRAT Centre de référence sur les agents tératogènes
- GEDO Groupe d'études pour le don d'ovocytes
- GO-AJA Groupe onco-hématologie adolescents et jeunes adultes
- GRECOT Groupe de recherche et d'étude de la conservation de l'ovaire et du testicule
- SALF Société d'andrologie de langue française
- SFE Société française d'endocrinologie
- SFP Société française de pédiatrie
- SFRO Société française de radiothérapie oncologique
- UNICANCER GETUG
- La Ligue contre le cancer
- Association Laurette Fugain
- Association France lymphome espoir
- ACORESCA Association des coordinateurs de réseaux de cancérologie

L'ensemble des partenaires a été informé en amont de la démarche ainsi initiée. Ils ont été à nouveau consultés lors de la relecture nationale. Les présidents de chacune des sociétés savantes ou associations partenaires ont proposé des représentants - relecteurs (au minimum 5 personnes / structure partenaire), dont une relecture très large pour les spécialités très directement impliquée dans cette prise en charge.
Les Réseaux régionaux de cancérologie via les représentants de la Commission C3R de l'ACORESCA ont été sollicités pour contribuer à la relecture via leurs « groupes référentiels » constitués régionalement.

2.6.4. Gestion des liens d'intérêt des experts

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- l'avis du Comité de déontologie et d'éthique N°2016-02 du 9 novembre 2016 relatif à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'Institut[4].

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

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts proposés par le coordonnateur disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, et les informations les concernant disponibles dans la base "Transparence santé"[5]. L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts[6] au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse[7]. La commission des expertises a rendu un avis motivé au président de l'INCa qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTÉ[8].

2.6.5. Étapes et calendrier prévisionnel

Le calendrier (Tableau 1) a été indiqué à titre prévisionnel lors du cadrage du projet. Il a été ajusté en tenant compte, en particulier des disponibilités effectives des membres du groupe de travail et du nombre d'articles à analyser.

TABLEAU 1 : PRINCIPALES ÉTAPES DU PROJET ET CALENDRIER PRÉVISIONNEL

ÉTAPES/RÉUNIONS	OBJECTIFS	LIVRABLES	DATES
PHASE D'INITIATION DU PROJET			
Cadrage	Finaliser la note de cadrage du projet	Proposition de note de cadrage	19 décembre 2017
Validation de la note de cadrage	Commission des expertises de l'INCa	Note de cadrage validée	Février 2018
Constitution du groupe de travail (GT)	GT sur proposition du coordonnateur du projet	Tableau d'analyse des liens intérêts déclarés	Décembre 2017-janvier 2018

[4] http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise
[5] https://www.transparence.sante.gouv.fr
[6] Les notions de lien et de conflit d'intérêts sont définies par la charte de l'expertise sanitaire : « la notion de liens recouvre les intérêts ou les activités, passés ou présents, d'ordre patrimonial, professionnel ou familial, de l'expert en relation avec l'objet de l'expertise qui lui est confiée… Un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'un expert sont susceptibles par leur nature ou leur intensité, de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l'exercice de sa mission d'expertise au regard du dossier à traiter. »
[7] M. GRYNBERG n'a déclaré aucun lien d'intérêts avec des industries de santé dans sa DPI. L'nalayse des données le concernant disponibles dans la base « Transparence santé » n'a pas mis en évidence de risque de conflits dintérêts au regard dela mission confiée.
[8] https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home

MISE EN OEUVRE DU PROJET			
Réunion du comité de pilotage	Présentation globale du projet et de son organisation	-	Mars 2018
Réunion plénière de lancement du projet à l'INCa (GT1)	Présentation globale du projet à tous les membres du GT Validation des questions par le GT Validation de la répartition des questions posées par sous-groupes de rédacteurs	-	11 octobre 2018
Stratégie de recherche bibliographique	Recherche et présélection bibliographique	Liste des études retenues et des études exclues	Novembre 2018 – Février 2019
Élaboration des argumentaires scientifiques	Analyse critique des données Extraction et synthèse des données Analyse de la pertinence clinique des études en lien avec le GT Rédaction de l'argumentaire	-	Février 2019 – Décembre 2020
2ème réunion (GT2)	Bilan de l'analyse de la littérature	Première version des textes de synthèse de la littérature	28 février 2019 (hommes) 18 mars (femmes)
3ème réunion (GT3)	Relecture des textes de synthèse de la littérature Écriture des recommandations de pratique clinique (RPC)	Draft 1 : document de travail présentant l'argumentation, les conclusions et les recommandations proposées par le GT (avec arbres décisionnels)	23 mai 2019 (hommes) 27 mai 2019 (femmes)
4ème réunion (GT4) à l'INCa	Relecture des textes de synthèse de la littérature Écriture des recommandations de pratique clinique (RPC)	Draft 1 : document de travail présentant l'argumentation, les conclusions et les recommandations proposées par le GT (avec arbres décisionnels)	4 novembre 2019 (hommes) 8 novembre (femmes)
5ème réunion (GT5)	Modification des textes et recommandations en fonction des commentaires de la validation externe	Draft 2 : dernière version du document des RCP intégrant les commentaires des relecteurs	10 janvier 2020 (femmes) - INCa 3 février 2020 (hommes) - Cochin
Plusieurs réunions téléphoniques	Finalisation des textes	Version finale pour envoi en relecture nationale	Mars 2020 à Mai 2020
Relecture nationale	Relecture de l'argumentaire et des recommandations proposées par le GT auprès de relecteurs externes	Document élaboré par le coordonnateur synthétisant les commentaires des relecteurs	15 juin 2020 - 06 juillet 2020
6ème réunion plénière (GT6) à l'INCa (ou RT contexte COVID-19)	Modification des textes et recommandations en fonction des commentaires de la validation externe	Draft 2 : dernière version du document des recommandations intégrant les commentaires des relecteurs	Juillet à octobre 2020 (plusieurs RT)
Préparation des supports de communication et diffusion des recommandations	Édition des documents de diffusion des RCP	Différents types de supports de communication et diffusion des recommandations	Novembre 2020

Validation/diffusion	Validation en Commission des expertises de l'INCa Publication et diffusion des recommandations	Document finalisé Diffusion (articles, communications orales…)	janvier 2021

2.7 Outils d'implémentation

Productions prévues et plan de diffusion/communication envisagés

- Un thésaurus décrivant la synthèse de la littérature et les conduites à tenir.
- Un document de synthèse sous forme d'arbres de décision pour la pratique au quotidien.
- Un guide synthétique d'information sur l'accès à la préservation de la fertilité (comment informer et orienter).
- Des supports d'information pour les patients (notamment dans la collection Cancer Info de l'Institut).
- Un diaporama pour la diffusion des recommandations.

Documents éventuels destinés aux professionnels de premier recours et aux patients

En collaboration avec l'INCa, la création de documents destinés aux patients et aux professionnels de 1er recours sera envisagée.

2.8 Actualisation des recommandations

Ce référentiel sera actualisé tous les trois ans ou dès que de nouvelles données pouvant entraîner un changement dans les pratiques seront identifiées. Pour ce faire, une veille bibliographique et des enquêtes de pratiques seront conduites ; les questions pour lesquelles de nouvelles données qui pourraient sembler entraîner une modification des conclusions ou une augmentation du niveau de preuve seront identifiées pour mise à jour.

La veille bibliographique mensuelle est assurée par les experts du groupe de travail permettant ainsi d'identifier les éléments de justification d'une mise à jour de ces recommandations.
À l'issue du processus de veille, les questions seront retenues pour une éventuelle actualisation si la confrontation des nouvelles et des anciennes données a permis d'identifier les études susceptibles de modifier les recommandations existantes. Elles correspondent aux :

- études dont les conclusions sont cohérentes avec les conclusions initiales mais concernant une recommandation dont le niveau de gradation était moyen ou faible ;
- études dont les conclusions sont incohérentes avec les conclusions initiales ;
- études portant sur au moins un critère de jugement pour lequel l'impact de l'intervention n'a pas été démontré dans la dernière actualisation.

Ces études seront analysées.

À noter que les études, non susceptibles de modifier les recommandations existantes, correspondent aux :

- études dont les conclusions sont cohérentes avec les conclusions du document initial et pour lesquelles la gradation de la recommandation était la plus élevée ;
- études incluses dans les méta-analyses et les synthèses méthodiques retrouvées ;

- études incluses dans les synthèses méthodiques des RBP retrouvées. Ces études ne seront pas analysées.

La fréquence est fonction des nouvelles données disponibles, mais sera au moins annuelle.

2.9 Collaboration avec l'INCa

Le projet est suivi par le département Bonnes pratiques de l'Institut. L'équipe de l'Institut assure et veille au respect de la prévention et gestion des conflits d'intérêts, accompagne le promoteur dans le déroulement du projet sélectionné et assiste à toutes les réunions du groupe de travail.

La note de cadrage validée par l'Institut sert de base aux échanges entre le coordonnateur et l'Institut tout au long du projet.
L'Institut apporte un soutien méthodologique et logistique à différentes étapes, notamment :

- aide logistique ou conseils pour la recherche bibliographique ;
- accompagnement dans la gestion de projet (respect du calendrier notamment) ;
- mise à disposition d'outils (création du site Sharepoint® dédié au projet, grilles d'analyse méthodologique, modèle d'argumentaires) ;
- aide sur la conception graphique, les illustrations et la réalisation de la maquette du document final.

Des points réguliers sont organisés entre le promoteur et les correspondants INCa afin de s'assurer du respect du cahier des charges, de la note de cadrage et de la méthodologie d'élaboration. Tout au long du projet, le promoteur informe l'Institut de tout évènement pouvant entraîner le non-respect de ces conditions afin de mettre en œuvre les solutions adaptées.

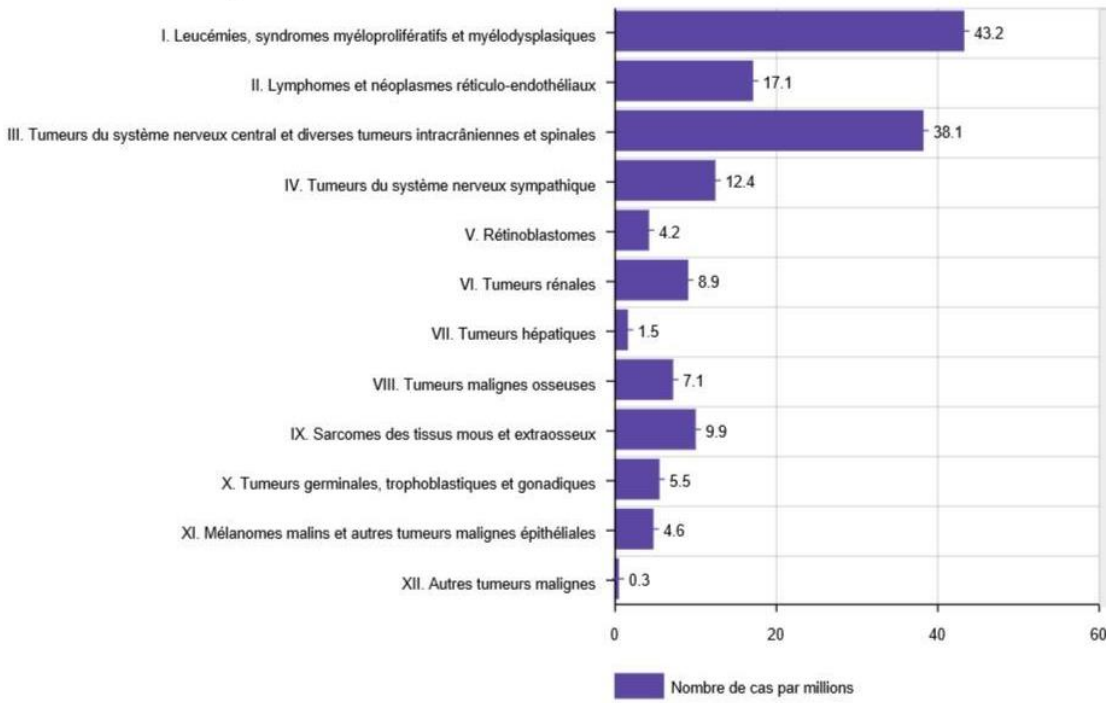
3 Introduction générale

3.1 Données épidémiologiques des cancers en fonction de l'âge (rapport de l'INCa)

3.1.1. Epidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent

Les cancers de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leur localisation et leur pronostic. Chez les enfants de moins de 15 ans, les leucémies (29,3%), les tumeurs du système nerveux central (24,9%) et les lymphomes (11,2%) sont les principales localisations (cf. Figure 2).

FIGURE 2 : INCIDENCE DES CANCERS PÉDIATRIQUES SUR LA PÉRIODE 2007-2011 SELON LA LOCALISATION DU CANCER[9]



Environ 45% des cancers de l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans [**Le Guyader-Peyrou 2016**] avec un sexe ratio en défaveur des garçons [**Binder-Foucard 2014**].

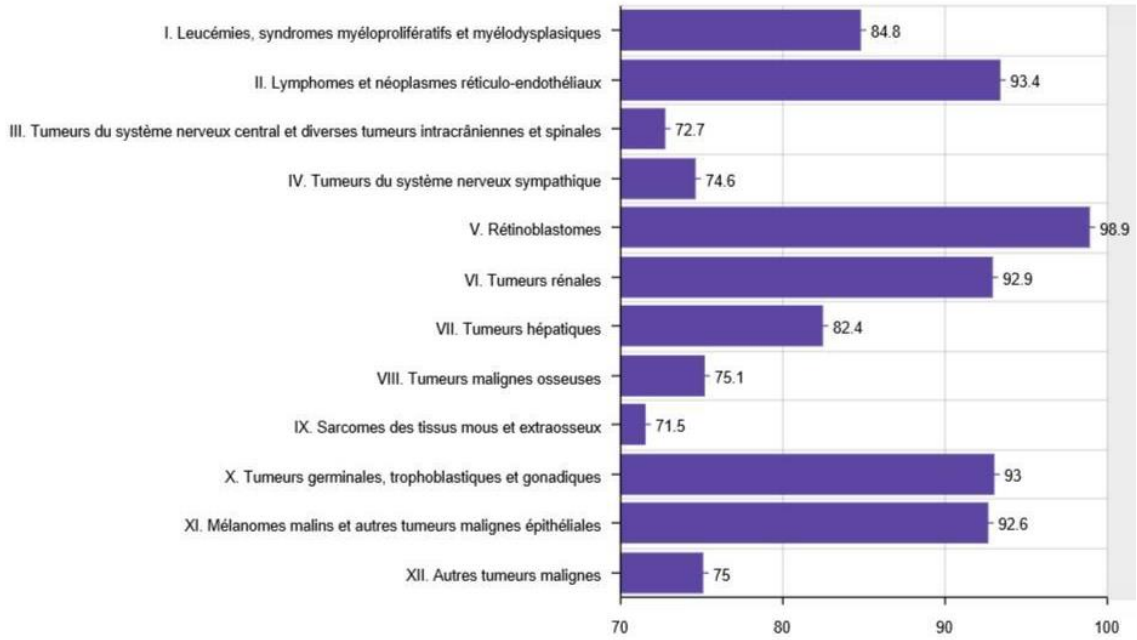
Chez les adolescents de 15 à 19 ans, les types les plus fréquents en France sont le lymphome hodgkinien (LH) (21,6%), les leucémies (13,7%) et les tumeurs germinales (11,2%) [**Desandes 2016**].

Selon les données nationales concernant les enfants diagnostiqués entre 2000 et 2011, les taux de survie à 5 ans variaient entre 71 et 99% (cf. Figure 3). Le taux de survie des enfants et adolescents atteints d'un cancer s'est amélioré de manière significative, avec près de 82%

[9] http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Epidemiologie-des-cancers-pediatriques

à 5 ans, tous types de cancer et tous âges confondus [**Lacour 2014**], et ce grâce à l'harmonisation de la prise en charge dans cette tranche d'âge [**Desandes 2007**].

FIGURE 3 : SURVIE (%) À 5 ANS DES ENFANTS DIAGNOSTIQUÉS ENTRE 2000 ET 2011 SELON LA LOCALISATION DU CANCER[10]



3.1.2. Epidémiologie des cancers de l'adulte

D'après les données de l'Institut national du cancer[11], 382 000 nouveaux cas de cancers sont estimés en 2018 dont 205 000 hommes et 177 000 femmes. Les cancers les plus fréquents sont (i) chez l'homme, le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colorectal (cf. Tableau 2) et (ii) chez la femme, le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon (cf. Tableau 3 - Figure 4).

Chez les adultes âgés entre 25 et 39 ans, les cancers les plus fréquents sont les cancers du testicule (cf. Figure 5), du côlon-rectum et du rein chez l'homme et le cancer du sein, de la thyroïde et le mélanome chez la femme ; le cancer du col de l'utérus (cf. Figure 6) et celui de l'ovaire étant au 6ème et au 11ème rang, respectivement (cf. Tableau 4 - Figure 10).

En termes de mortalité, 157 000 décès par cancer sont estimés en 2018, 90 000 hommes et 68 000 femmes. Les cancers à l'origine des plus grands nombres de décès sont le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer de la prostate chez l'homme (cf. Figure 7) et le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer colorectal chez la femme (cf. Figure 8).

---

10 http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Epidemiologie-des-cancers-pediatriques/Survie-a-5-ans-des-cancers-pediatriques

11 http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale

Chez les adultes âgés entre 25 et 39 ans, le nombre de décès annuel le plus élevé chez l'homme concerne surtout le cancer du système nerveux central, le cancer du poumon, le cancer du côlon-rectum, le mélanome cutané et le cancer de l'estomac (cf. Tableau 5).

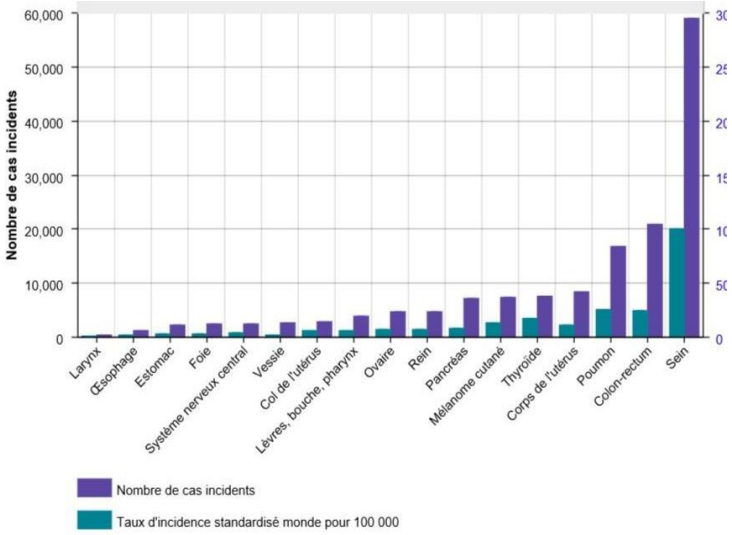
Lorsque les principales classes d'âge entre 0 et 59 ans sont considérées, le nombre de cas incidents et de décès estimés en 2018 le plus élevé était surtout rapporté chez les 25-39 ans chez les femmes et chez les 25-59 ans chez les hommes, et ce aussi bien pour les cancers solides (cf. Tableau 6, Figure 9) que pour les hémopathies malignes (cf. Tableau 7).

TABLEAU 2 : INCIDENCE ET MORTALITÉ DES CANCERS SOLIDES ENTRE 1990 ET 2018 CHEZ L'HOMME[12]

Site	Incidence 2018				Mortalité 2018			
	Cas	IC Cas	TSM	IC TSM	Décès	IC Décès	TSM	IC TSM
Lèvre-bouche-pharynx	10 055	[9 085 ; 11 130]	18,3	[16,6 ; 20,3]	2 898	[2 813 ; 2 989]	4,9	[4,7 ; 5,0]
Œsophage	4 251	[3 709 ; 4 873]	6,8	[5,9 ; 7,8]	2 851	[2 766 ; 2 940]	4,3	[4,1 ; 4,4]
Estomac	4 264	[3 982 ; 4 567]	6,3	[5,9 ; 6,8]	2 794	[2 717 ; 2 871]	3,9	[3,8 ; 4,1]
Intestin grêle	974	[890 ; 1 066]	1,6	[1,4 ; 1,7]				
Côlon et rectum	23 216	[22 381 ; 24 083]	34,0	[32,7 ; 35,3]	9 209	[9 053 ; 9 369]	11,5	[11,3 ; 11,7]
Foie	8 150	[7 293 ; 9 110]	12,5	[11,2 ; 14,0]	6 303	[6 172 ; 6 443]	9,0	[8,8 ; 9,2]
Voies biliaires	1 533	[1 401 ; 1 678]	2,1	[1,9 ; 2,3]				
Pancréas	7 301	[6 871 ; 7 752]	11,0	[10,4 ; 11,7]	5 790	[5 677 ; 5 907]	8,2	[8,0 ; 8,3]
Fosses nasales, sinus et oreilles	552	[474 ; 645]	1,0	[0,8 ; 1,2]				
Larynx	2 753	[2 516 ; 3 013]	4,8	[4,4 ; 5,3]	819	[777 ; 862]	1,2	[1,2 ; 1,3]
Poumon	31 231	[29 219 ; 33 381]	50,5	[47,2 ; 54,0]	22 761	[22 503 ; 23 021]	34,7	[34,3 ; 35,1]
Mélanome de la peau	7 886	[7 098 ; 8 765]	14,2	[12,7 ; 15,7]	1 135	[1 084 ; 1 191]	1,7	[1,6 ; 1,8]
Sarcome	2 658	[2 438 ; 2 897]	5,2	[4,8 ; 5,7]				
Pénis	449	[415 ; 483]	0,7	[0,6 ; 0,7]				
Prostate*					8 115	[7 972 ; 8 262]	7,9	[7,8 ; 8,1]
Testicule	2 769	[2 513 ; 3 057]	8,7	[7,9 ; 9,6]	86	[78 ; 101]	0,2	[0,2 ; 0,3]
Rein	10 254	[9 662 ; 10 883]	17,1	[16,1 ; 18,2]	3 818	[3 711 ; 3 924]	5,0	[4,9 ; 5,2]
Vessie	10 626	[9 933 ; 11 366]	14,3	[13,3 ; 15,3]	4 112	[4 012 ; 4 221]	4,7	[4,6 ; 4,8]
Mélanome de l'uvée	240	[194 ; 298]	0,4	[0,4 ; 0,6]				
Système nerveux central	3 280	[3 106 ; 3 466]	6,7	[6,3 ; 7,1]	2 346	[2 265 ; 2 431]	4,3	[4,1 ; 4,4]
Thyroïde	2 600	[2 230 ; 3 030]	5,6	[4,8 ; 6,6]	159	[146 ; 175]	0,2	[0,2 ; 0,2]
Tous cancers	204 583	[198 285 ; 211 081]	330,2	[320,0 ; 340,8]	89 621	[89 114 ; 90 130]	123,8	[123,0 ; 124,5]

* : Les indicateurs 2018 ne sont pas disponibles pour prostate, les indicateurs 2015 sont présentés ci-dessous

FIGURE 4 : INCIDENCE PROJETÉE EN 2017 DE 17 LOCALISATIONS DE CANCER CHEZ LA FEMME



12 https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud

TABLEAU 3 : INCIDENCE ET MORTALITÉ DES CANCERS SOLIDES ENTRE 1990 ET 2018 CHEZ LA FEMME[13]

Site	Incidence 2018				Mortalité 2018			
	Cas	IC Cas	TSM	IC TSM	Décès	IC Décès	TSM	IC TSM
Lèvre-bouche-pharynx	3 637	[3 350 ; 3 950]	5,8	[5,3 ; 6,3]	924	[876 ; 972]	1,2	[1,1 ; 1,2]
Œsophage	1 194	[1 067 ; 1 339]	1,5	[1,3 ; 1,7]	874	[831 ; 922]	1,0	[0,9 ; 1,0]
Estomac	2 293	[2 096 ; 2 514]	2,7	[2,4 ; 2,9]	1 478	[1 427 ; 1 531]	1,5	[1,4 ; 1,6]
Intestin grêle	772	[711 ; 842]	1,0	[0,9 ; 1,1]				
Côlon et rectum	20 120	[19 463 ; 20 794]	23,9	[23,1 ; 24,8]	7 908	[7 769 ; 8 054]	6,9	[6,7 ; 7,0]
Foie	2 430	[2 197 ; 2 689]	2,9	[2,6 ; 3,2]	2 394	[2 316 ; 2 479]	2,3	[2,3 ; 2,4]
Voies biliaires	1 432	[1 293 ; 1 586]	1,4	[1,3 ; 1,6]				
Pancréas	6 883	[6 405 ; 7 398]	7,7	[7,2 ; 8,3]	5 666	[5 548 ; 5 785]	5,5	[5,4 ; 5,7]
Fosses nasales, sinus et oreilles	254	[219 ; 292]	0,4	[0,3 ; 0,4]				
Larynx	407	[384 ; 432]	0,7	[0,6 ; 0,7]	131	[116 ; 145]	0,2	[0,2 ; 0,2]
Poumon	15 132	[14 069 ; 16 277]	23,2	[21,5 ; 25,0]	10 356	[10 164 ; 10 556]	14,0	[13,7 ; 14,3]
Mélanome de la peau	7 627	[7 021 ; 8 279]	14,2	[13,0 ; 15,4]	840	[798 ; 883]	1,0	[1,0 ; 1,1]
Sarcome	2 636	[2 470 ; 2 814]	4,9	[4,6 ; 5,3]				
Sein	58 459	[56 552 ; 60 434]	99,9	[96,5 ; 103,4]	12 146	[11 969 ; 12 323]	14,0	[13,8 ; 14,2]
Col de l'utérus	2 920	[2 667 ; 3 193]	6,1	[5,5 ; 6,7]	1 117	[1 069 ; 1 166]	1,7	[1,6 ; 1,8]
Corps de l'utérus	8 224	[7 678 ; 8 812]	11,0	[10,3 ; 11,8]	2 415	[2 340 ; 2 495]	2,3	[2,3 ; 2,4]
Ovaire	5 193	[4 899 ; 5 504]	7,5	[7,0 ; 7,9]	3 479	[3 385 ; 3 576]	3,9	[3,8 ; 4,0]
Vulve	838	[724 ; 967]	0,9	[0,8 ; 1,1]				
Vagin	162	[134 ; 193]	0,2	[0,2 ; 0,2]				
Rein	5 069	[4 717 ; 5 446]	7,1	[6,6 ; 7,6]	1 771	[1 703 ; 1 839]	1,5	[1,5 ; 1,6]
Vessie	2 448	[2 245 ; 2 671]	2,4	[2,2 ; 2,6]	1 223	[1 172 ; 1 276]	0,9	[0,9 ; 1,0]
Mélanome de l'uvée	208	[164 ; 270]	0,3	[0,3 ; 0,4]				
Système nerveux central	2 606	[2 449 ; 2 776]	4,5	[4,2 ; 4,8]	1 782	[1 710 ; 1 855]	2,7	[2,6 ; 2,8]
Thyroïde	8 065	[6 877 ; 9 458]	18,5	[15,8 ; 21,8]	227	[210 ; 249]	0,2	[0,2 ; 0,2]
Tous cancers	177 433	[172 869 ; 182 115]	274,0	[266,8 ; 281,4]	67 817	[67 385 ; 68 256]	72,2	[71,7 ; 72,8]

FIGURE 5 : CANCER DU TESTICULE : INCIDENCE ET MORTALITÉ ENTRE 1990 ET 2018 SELON L'ÂGE[14]

TABLEAU 2 | Nombre de cas et décès par classe d'âge en France en 2018 - Testicule

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Homme	14	37	161	417	588	539	372	259	154	89	56	40	20	8	7	6	2	0
MORTALITÉ																		
Homme	0	1	3	7	10	10	10	10	7	4	3	4	4	3	3	4	2	1

TABLEAU 3 | Taux d'incidence et de mortalité par classe d'âge en France en 2018 - Testicule

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Homme	0,2	1,8	8,7	22,3	30,5	26,7	18,4	11,8	7,2	4,4	3,0	2,2	1,4	0,9	1,0	1,3	1,1	0,0
MORTALITÉ																		
Homme	0,0	0,0	0,2	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	0,9	1,1	2,6

13 https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud

14 https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182

FIGURE 6 : CANCER DU COL DE L'UTÉRUS : INCIDENCE ET MORTALITÉ ENTRE 1990 ET 2018 SELON L'ÂGE

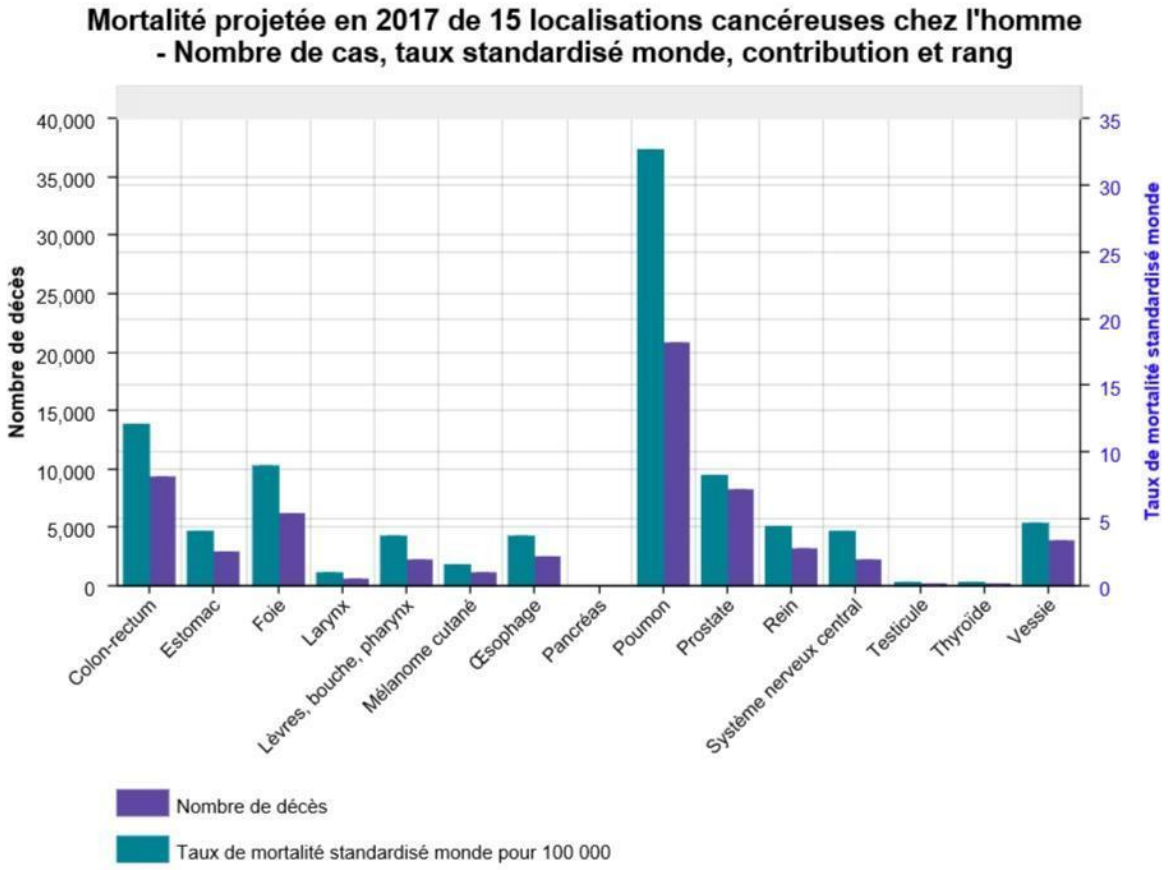
TABLEAU 2 | Nombre de cas et décès par classe d'âge en France en 2018 - Col de l'utérus

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Femme	0	2	11	48	131	243	329	401	390	331	254	197	145	124	144	119	44	7
MORTALITÉ																		
Femme	0	0	1	4	12	30	60	105	126	116	102	100	85	75	97	111	71	22

TABLEAU 3 | Taux d'incidence et de mortalité par classe d'âge en France en 2018 - Col de l'utérus

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Femme	0,0	0,1	0,6	2,5	6,5	11,6	16,0	18,0	17,6	15,4	12,3	9,7	9,1	10,6	13,2	14,0	9,9	4,9
MORTALITÉ																		
Femme	0,0	0,0	0,1	0,2	0,6	1,4	2,9	4,7	5,7	5,4	4,9	4,9	5,3	6,4	8,9	13,0	16,0	15,4

FIGURE 7 : MORTALITÉ PROJETÉE EN 2017 DE 15 LOCALISATIONS DE CANCER CHEZ L'HOMME[15]



[15] http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-de-synthese/Epidemiologie/Incidence-et-Mortalite-FS/Projection-d-incidence-et-de-mortalite-des-cancers-en-2017#ind25853

FIGURE 8 : MORTALITÉ PROJETÉE EN 2017 DE 17 LOCALISATIONS DE CANCER CHEZ LA FEMME[16]

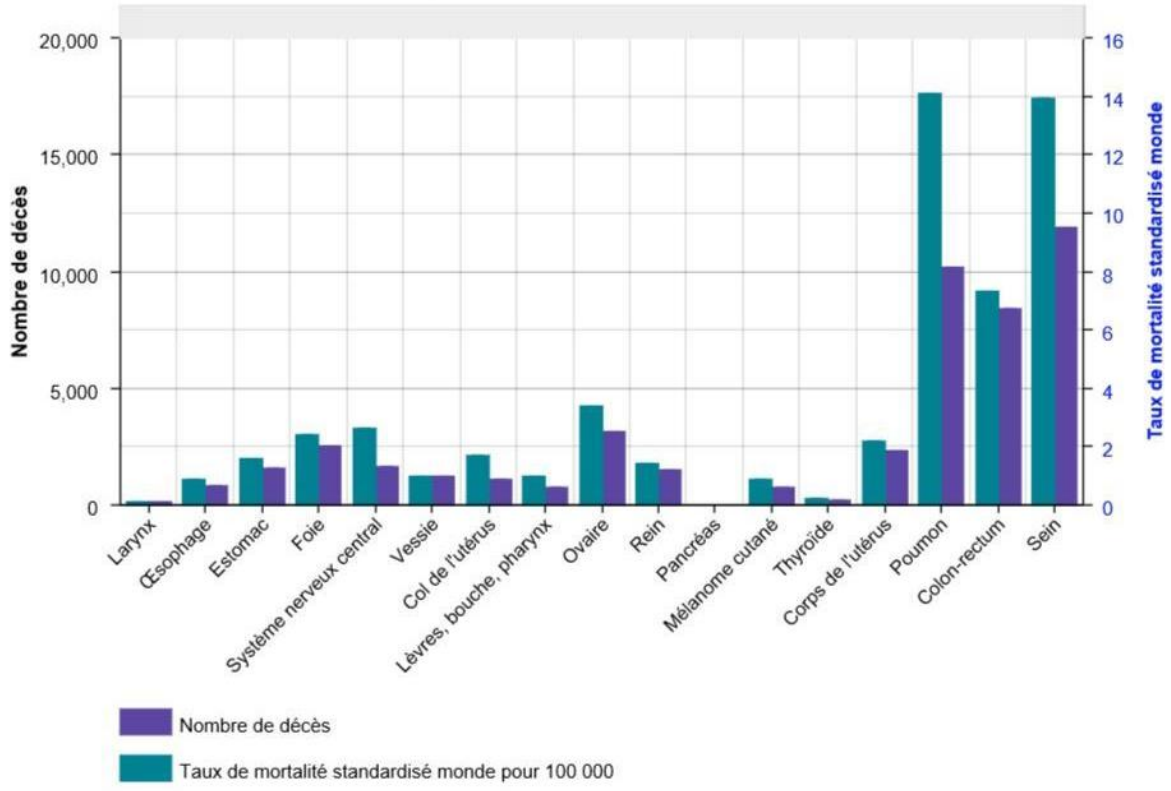


TABLEAU 4 : INCIDENCE EN 2018 EN FRANCE DES TUMEURS SOLIDES CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES ÂGÉS ENTRE 20 ET 39 ANS[17]

Localisation	Nombre de cas annuel homme 20-39 ans	Localisation	Nombre de cas annuel femme 20-39 ans
prostate	8	**œsophage**	7
larynx	10	**larynx**	9
œsophage	13	**vessie**	15
vessie	16	**foie**	27
foie	37	**corps de l'utérus**	48
estomac	53	**estomac**	50
pancréas	67	**pancréas**	64
lèvre bouche pharynx	128	**lèvre bouche pharynx**	116

[16] http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-de-synthese/Epidemiologie/Incidence-et-Mortalite-FS/Projection-d-incidence-et-de-mortalite-des-cancers-en-2017#ind25853

[17] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019

poumon	168	**poumon**	149
rein	255	**ovaire**	159
système nerveux central	289	**rein**	168
colon rectum	333	**système nerveux central**	217
thyroïde	369	**colon-rectum**	369
mélanome	553	**col de l'utérus**	433
testicule	1705	**mélanome**	1036
		thyroide	1832
		sein	2929

TABLEAU 5 : MORTALITÉ EN 2018 EN FRANCE DES TUMEURS SOLIDES CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES ÂGÉS ENTRE 20 ET 39 ANS[18]

Localisation	Nombre de décès annuel homme	Localisation	Nombre de décès annuel femme
larynx	0	**thyroïde**	0
prostate	1	**larynx**	0
thyroïde	1	**œsophage**	2
vessie	4	**corps de l'utérus**	2
œsophage	8	**vessie**	5
lèvre-bouche-pharynx	16	**rein**	9
pancréas	19	**lèvre-bouche-pharynx**	10
rein	22	**pancréas**	14
testicule	30	**foie**	16
foie	32	**estomac**	31
estomac	40	**ovaire**	34

18

mélanome	45	**mélanome**	39
côlon-rectum	56	**col de l'utérus**	47
poumon	84	**poumon**	49
système nerveux central	115	**côlon-rectum**	55
		système nerveux central	76
		sein	214

TABLEAU 6 : TUMEURS SOLIDES : INCIDENCE ET MORTALITÉ ESTIMÉES EN 2018 EN FRANCE[19]

Classe d'âge	Hommes - nombre de cas	Femmes - nombre de cas	Hommes – nombre de décès	Femmes – nombre de décès
Enfants : 0 - <15 ans	948	765	118	91
AJA : 15 - <18 ans et 18 - <25 ans	997	1146	128	92
Adultes : **25 - < 59 ans (hommes)** **25 - < 39 ans (femmes)**	43026	8430	12721	713
TOTAL	**44971**	**9576**	**12967**	**896**

FIGURE 9 : HÉMOPATHIES MALIGNES - ENTITÉS PRINCIPALES

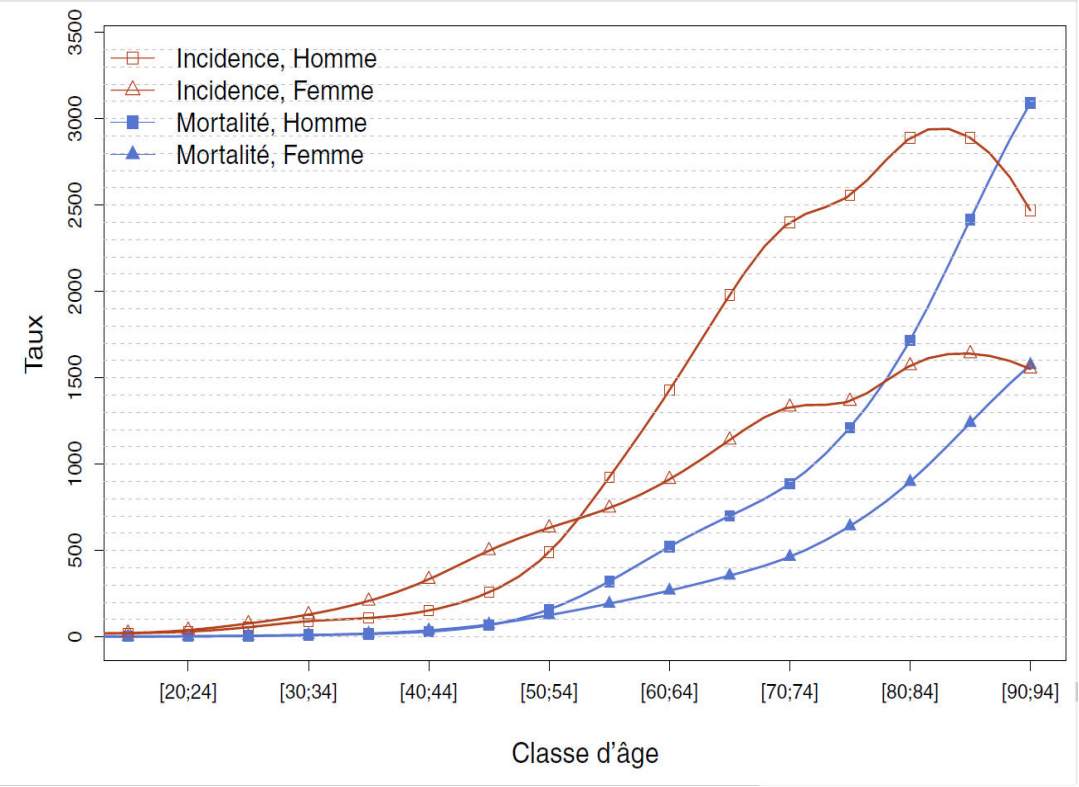
Entités	Label (court)	Tendances par âge	
		Homme	Femme
hodgkin	Lymphome de Hodgkin	•	•
lmnhllc	LLC/Lymphome lymphocytique	•	•
lmnhf	Lymphome folliculaire	•	•
lmnhb	Lymph. diffus B	•	•
lmnhman	Lymphome à cellules du manteau	*np*	*np*
lmnhburkitt	Lymphome de Burkitt	*np*	*np*
lmnhm	Myélome multiple	•	•
lmnhw	Lymphome lympho-plasmo/Macroglobulinémie de Waldenström	•	*np*
lmnht	Lymphome T/NK à cellules matures	•	•
lmnhleu	Leucémie/Lymphome lymphoblas. B,T,SAI	•	•
lmnhtricho	Leucémie à tricholeucocytes	*np*	*np*
lmnhz	Lymphome de la zone marginale	•	•
lma	Leucémie aiguë myéloïdes	•	•
smclmc	Leucémie myéloïde chronique (LMC)	•	*np*
smcautre	Syndrome myéloprolifératif chronique, autre que LMC	•	•
smd	Syndrome myélodysplasique	•	•
smm	Leucémie myélomonocytaire chronique et autres	*np*	*np*

[19] Source : données brutes mises à disposition par l'INCa

TABLEAU 7 : HÉMOPATHIES MALIGNES : INCIDENCE ESTIMÉE EN 2018 EN FRANCE[20]

CLASSE D'ÂGE	HOMMES – NOMBRE DE CAS	FEMMES – NOMBRE DE CAS
ENFANTS : 0 - <15 ANS	728	489
AJA : 15 - <18 ANS ET 18 - <25 ANS	554	482
ADULTES : **25 - < 59 ANS (HOMMES)** **25 - < 39 ANS (FEMMES)**	8208	1042
TOTAL	**9490**	**2013**

FIGURE 10 : TAUX D'INCIDENCE ET MORTALITÉ DES CANCERS SOLIDES SELON LA CLASSE D'ÂGE EN FRANCE EN 2018[21]



[20] Source : données brutes mises à disposition par l'INCa. Pour les hémopathies malignes, les données de mortalité ne sont pas disponibles. D'après l'INCa, « le codage des données de mortalité issues des certificats de décès ne permet pas de classer les décès selon la classification des hémopathies malignes adoptée dans cette étude pour la plupart des entités étudiées. Par conséquent, les données de mortalité ne sont pas présentées, excepté en annexe pour l'ensemble des LNH

[21] https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud

FIGURE 11 : ÂGE MOYEN AU DIAGNOSTIC ET AU DÉCÈS EN FRANCE EN 2018[22]

Site	Homme		Femme	
	Âge moyen au diagnostic	Âge moyen au décès	Âge moyen au diagnostic	Âge moyen au décès
Lèvre-bouche-pharynx	64	67	65	71
Œsophage	68	70	71	74
Estomac	70	72	73	76
Intestin grêle	68		70	
Côlon et rectum	71	75	72	79
Foie	69	71	72	76
Voies biliaires	72		76	
Pancréas	70	72	73	76
Fosses nasales, sinus et oreilles	65		68	
Larynx	65	70	64	69
Poumon	68	70	66	69
Mélanome de la peau	64	70	60	72
Sarcome	61		61	
Sein			63	73
Col de l'utérus			56	66
Corps de l'utérus			69	76
Ovaire			68	74
Vulve			74	
Vagin			73	
Pénis	71			
Prostate*		82		
Testicule	38	50		
Rein	67	74	68	78
Vessie	73	78	76	81
Mélanome de l'uvée	63		64	
Système nerveux central	60	64	63	66
Thyroïde	57	72	52	79
Tous cancers	68	73	66	75

* : L'âge moyen au diagnostic en 2018 n'est pas disponible pour prostate, il est présenté pour 2015 ci-dessous

Site	Homme	
	Âge moyen au diagnostic en 2015	Âge moyen au décès en 2015
Prostate	69	81

3.2 Données de l'Agence de la biomédecine (ABM) sur la population cible en termes de PF

Selon l'enquête menée par l'INCa et l'ABM[23], dans le cadre du plan cancer 2014-2019, annuellement 17 200 personnes devraient bénéficier d'une information spécifique sur les risques des traitements pour leur fertilité ultérieure et les possibilités de préservation de la fertilité, si l'on considère les limites d'âge de moins de 35 ans pour les femmes et moins de 50 ans pour les hommes (cf. Tableau 8). Ce nombre augmente rapidement dès que l'on recule la borne d'âge supérieure à prendre en compte.

22 https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud

23 https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Preservation-de-la-fertilite-et-cancer-Estimation-de-la-population-concernee

TABLEAU 8 : ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES EN ÂGE DE PROCRÉER LORS DU TRAITEMENT DU CANCER, PAR SEXE ET PAR ÂGE[24]

	CLASSE D'ÂGE												Total H<60 et F<40	Total H<50 et F<35
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59		
Hommes	328	238	230	332	553	763	1058	1264	2008	3618	7157	12031	29580	10392
Femmes	252	149	160	336	720	2080	3099	3920	.	.	.	.	10716	6796
Total	580	387	390	668	1273	2843	4157	5184	2008	3618	7157	12031	40296	17188

3.3 Nombre de conservations de gamètes et de tissus en France

En 2017, en vue de préservation de la fertilité, 5 339 conservations de spermatozoïdes, 1 666 conservations d'ovocytes, 346 conservations de tissus ovariens et 123 conservations de tissu testiculaire ont été effectuées.

3.4 Nombre de centres ayant une autorisation pour la conservation de gamètes et de tissus germinaux

À ce jour, 48 centres ont une autorisation pour PF. Parmi ces centres, en 2017, 48 ont effectué des conservations de spermatozoïdes, 44 centres ont effectué des conservations d'ovocytes matures, 31 centres ont effectué des conservations de tissu ovarien, 15 centres ont effectué des conservations de tissu testiculaire en vue de préservation de la fertilité.

3.5 Discordance entre la population cible de patients atteints de cancer et le nombre de patients bénéficiant d'une préservation de la fertilité

Une discordance importante existe entre la population cible pour l'accès à la PF dans le champ du cancer et le nombre de patients ayant réellement bénéficié d'une procédure de préservation de la fertilité rapporté par l'ABM. Cette discordance est encore plus importante dans la mesure où les données de l'ABM sur la PF incluent également les patients hors champ du cancer.

L'enquête[25] « Vie deux ans après un diagnostic de cancer - VICAN2 », qui avait été prévue par le Plan cancer 2009-2013, porte sur 4 349 personnes atteintes d'un cancer deux ans après leur diagnostic, et ce afin de mieux connaître et comprendre les difficultés deux années après le diagnostic, c'est-à-dire au-delà de la phase aiguë de traitement. Cette enquête pointe du doigt le défaut d'informations sur les techniques de préservation de la fertilité. En effet, « lors de l'annonce de leur maladie, la plupart des hommes et femmes de moins de 45 ans interrogés se pensent aptes à procréer et un projet parental est fréquent (36,9 % des hommes, 31,9 % des femmes). Toutefois, deux tiers des enquêtés déclarent qu'on ne leur a pas proposé de recours avant l'initiation des traitements. Les propositions ne sont liées ni au projet parental initial ni à la fertilité ultérieure et concernent principalement les hommes atteints d'un LMNH et les femmes traitées par chimiothérapie. Cette observation est à considérer au regard de la

[24] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Preservation-de-la-fertilite-et-cancer-Estimation-de-la-population-concernee

[25] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-La-vie-deux-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-De-l-annonce-a-l-apres-cancer

prévalence par pathologie. Les résultats de l'enquête VICAN 2 ont montré que très peu (15,8 % des hommes et 2,2 % des femmes) avaient pu bénéficier d'une PF. Il est à noter la limite d'âge chez la femme fixée à 45 ans entraînant un risque de biais dans l'interprétation des résultats. D'autre part, au moment de l'enquête Vican 2, la technique de vitrification ovocytaire n'était pas encore autorisée en France, ce qui limitait l'offre de soins en préservation de la fertilité pour les femmes.

En 2017, l'Observatoire sociétal des cancers[26] a été missionné pour mesurer la persistance des effets délétères de la maladie dans le parcours de vie des personnes atteintes de cancer. Ainsi, une grande enquête, dénommée « Après un cancer, le combat continue », a été menée par la Ligue contre le cancer avec l'appui de l'institut Ipsos pour tenter de dresser un panorama des vécus de « l'après-cancer » et étudier l'importance des différents impacts de la maladie cancéreuse et des traitements tout au long de la vie des malades en adoptant une analyse par type de conséquences (physiques, psychologiques, professionnelles, financières, familiales, etc.). En termes de PF, pour réduire les difficultés dans « l'après-cancer », la Ligue contre le cancer recommande de « développer un dispositif d'information ciblée et accompagnée des personnes malades et de leurs proches afin de leur faire prendre conscience que l'arrêt des traitements n'est pas d'emblée le retour à une vie normale et que les conséquences de la maladie et des traitements pourraient se faire sentir durablement et nécessiter un certain nombre de changements dans leur vie. Cette information devrait être personnalisée en fonction du profil de chaque personne en mettant l'accent par exemple sur la fertilité, en expliquant les effets des traitements reçus sur la fonction reproductrice et en orientant les personnes vers un service spécialisé qui pourra les aider… Ce dispositif d'information devrait trouver sa place en amont de la fin des traitements afin que les personnes puissent suffisamment tôt prendre conscience des répercussions de la maladie et des traitements sur leur vie ».

Ainsi, l'ensemble des données (épidémiologiques des cancers, de l'enquête INCa/ABM[27], des données de l'ABM sur le nombre de PF attendu/observé, de l'enquête Vican 2 et de l'Observatoire sociétal des cancers) mettent en évidence la nécessité :

- de réactualisation des connaissances concernant les techniques de PF et leurs indications dans le champ du cancer ;
- d'information des professionnels et des patients.

3.6 Données réglementaires

La PF fait partie des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) qui sont mises en œuvre dans un cadre législatif spécifique qui doit concilier le respect de la dignité de la personne humaine et les exigences des progrès scientifiques. La loi n°94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal parue le 29 juillet 1994 n'incluait pas spécifiquement les techniques de PF comme techniques d'AMP. L'inscription spécifique des techniques de PF dans la loi de bioéthique comme techniques d'AMP ne sera effectuée que dans la version

[26] http://www3.ligue-cancer.net/docs/obervatoire-societal-cancer-2017.pdf
[27] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Preservation-de-la-fertilite-et-cancer-Estimation-de-la-population-concernee

révisée n° 2004-800 du 6 Août 2004 et sera maintenue dans la loi révisée n°2011-814 du 7 juillet 2011 (cf. ci-après).

3.6.1. Article L. 2141-11 du Code de la santé publique[28]

Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle.

Les procédés biologiques utilisés pour la conservation des gamètes et des tissus germinaux sont inclus dans la liste prévue à l'article L. 2141-1, selon les conditions déterminées par cet article.

3.6.2. Loi de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004[29]

“En vue de la réalisation ultérieure d’une assistance médicale à la procréation, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinal avec son consentement, et le cas échéant celui de l’un des titulaires de l’autorité parentale ou du tuteur, lorsqu’une prise en charge est susceptible d’altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité risque d’être prématurément altérée”.

3.6.3. Loi de bioéthique n°2011-814 du 7 juillet 2011[30]

En France, la conservation du tissu testiculaire est inscrite dans la loi relative à la loi de **bioéthique du 7 juillet 2011** qui précise dans le code de la santé publique : « Art. L. 2141-11- Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d’altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d’être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d’une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ».

Article 32

A modifié les dispositions suivantes :

Modifie Code de la santé publique - art. L2141-11 (V)

Cette loi est assortie d’un guide de bonnes pratiques et des deux arrêtés suivants :

- Arrêté du 18 juin 2012 fixant la liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026067966&categorieLien=id
- Arrêté du 30 juin 2017 modifiant l’arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d’assistance médicale à la procréation (cf. ci-après

[28] https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000024325532&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110709

[29] https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441469

[30] https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102

Arrêté du 30 Juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP) :
Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0159 du 08/07/2017 | Legifrance

3.6.4. Arrêté du 3 août 2010 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP[31]

Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ou de tissu germinal. Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée.
« Information et consentement : Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ou de tissu germinal. Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée.
Le patient, le titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur ou le tuteur si la personne est placée sous tutelle donne par écrit son consentement.
La restitution ultérieure des paillettes n'est faite qu'au patient lui-même.
Au-delà de la première année de conservation, il est nécessaire de s'assurer chaque année de la volonté du patient de poursuivre ou non la conservation. Seul le patient peut exprimer par écrit sa volonté de poursuivre ou de mettre fin à la conservation de ses paillettes. En cas de décès, il est mis fin à la conservation des gamètes ou des tissus germinaux. »

3.6.5. Arrêté du 18 juin 2012 fixant la liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation[32]

Pour les procédés biologiques en assistance médicale à la procréation régulièrement utilisés à la date du 9 juillet 2011, date de publication de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011, la liste mentionnée à l'article L. 2141-1 du code de la santé publique est fixée comme suit :
1° Préparation de sperme en vue d'assistance médicale à la procréation ;
2° Fécondation in vitro sans micromanipulation ;
3° Fécondation in vitro avec micromanipulation ;
4° Congélation des gamètes ;
5° Congélation des tissus germinaux ;
6° Congélation des zygotes et des embryons ;
7° Maturation in vitro des ovocytes.

3.6.6. Décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation[33]

« Art. R. 2141-18.-I.-Les titulaires de l'autorité parentale d'une personne mineure, dont les gamètes ou les tissus germinaux sont conservés pour la préservation de la fertilité, en application de l'article L. 2141-11, sont contactés chaque année par écrit pour recueillir les informations utiles à la conservation dont un éventuel changement de coordonnées.

[31] https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022809674&categorieLien=id
[32] https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026067966&categorieLien=id
[33] Décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation | Legifrance

« Il ne peut être mis fin à la conservation des gamètes ou des tissus germinaux d'une personne mineure qu'en cas de décès.

« Dans l'année où elle atteint l'âge de la majorité, la personne dont les gamètes ou les tissus germinaux sont conservés en application de l'article L. 2141-11 est convoquée par le centre où sont conservés ses gamètes ou ses tissus germinaux pour bénéficier d'une consultation pluridisciplinaire au cours de laquelle une information actualisée lui est délivrée. Cette information porte également sur les consultations écrites mentionnées au II du présent article.

« II.-La personne majeure, dont les gamètes ou les tissus germinaux sont conservés pour la préservation de la fertilité, en application de l'article L. 2141-11, est consultée chaque année par écrit sur le point de savoir si elle maintient cette modalité de conservation.

« Si elle ne souhaite plus la maintenir, elle peut alors consentir en application de l'article L. 1211-2 :
« 2° À ce que ses gamètes ou ses tissus germinaux fassent l'objet d'une recherche dans les conditions des articles L. 1243-3 et L. 1243-4 ;
« 3° À ce qu'il soit mis fin à la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux.
« Dans tous les cas, le consentement est exprimé par écrit au moyen du document de consultation mentionné au premier alinéa du II et fait l'objet d'une confirmation par écrit après un délai de réflexion de trois mois à compter de la date de signature du consentement initial. Le consentement est révocable jusqu'à l'utilisation des gamètes ou des tissus germinaux ou jusqu'à ce qu'il soit mis fin à leur conservation.
« III.-Il est mis fin à la conservation des gamètes ou des tissus germinaux en cas de décès de la personne. Il en est de même si, n'ayant pas répondu à la consultation selon les modalités fixées par l'arrêté prévu aux articles R. 2142-24 et R. 2142-27, elle n'est plus en âge de procréer.
« Les modèles de consultation annuelle de la personne et de confirmation du consentement sont fixés par décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine. »

3.6.7. Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation[34]

« Art. R. 1211-33.-L'Agence de la biomédecine assure la mise en œuvre du dispositif de biovigilance.
« Dans ce cadre, l'agence :
« 1° Anime et coordonne les actions des différents intervenants ;
« 2° Veille au respect des procédures organisées par la présente section ;
« 3° Evalue les informations qui lui sont déclarées, y compris les résultats des investigations menées par le correspondant local de biovigilance et les mesures correctives mises en place ;
« 4° Après évaluation de ces informations, met en œuvre les dispositions prévues à l'article R. 1211-34 ;
« 5° Peut demander aux correspondants locaux de biovigilance de mener toute investigation et toute étude ;
« 6° Procède ou fait procéder, sous son contrôle, à des enquêtes épidémiologiques et à des études ;
« 7° Elabore, en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et les sociétés savantes, les critères destinés à aider les professionnels à identifier les effets indésirables attendus liés aux activités mentionnées au 2° du I de l'article R. 1211-29. Ces critères sont établis, par indication thérapeutique, sur la base des données de la littérature scientifique jugées pertinentes et sont mis à disposition des professionnels de santé et des correspondants locaux de biovigilance. Ils sont fixés par décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine. En l'absence de tels critères pour une indication thérapeutique, tout effet indésirable est déclaré à l'Agence de la biomédecine ;
« 8° Etablit, en lien avec les professionnels concernés, des seuils au-delà desquels la fréquence de survenue des incidents et effets indésirables attendus nécessite un signalement et une déclaration sans délai. Ces seuils sont fixés par décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine ;

3.6.8. Arrêté du 30 Juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP[35]

Toute personne dont la fertilité ultérieure risque d'être altérée, du fait d'une pathologie ou de ses traitements ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, a accès aux informations concernant les risques pour sa fertilité ultérieure et les possibilités de conservation de gamètes ou de tissus germinaux. Une information loyale, claire et appropriée permet au patient de devenir acteur de sa prise en charge.

3.6.9. Coût de la préservation - Texte réglementaire sur la prise en charge financière limitée si AME

Lors de son audition par la commission spéciale des affaires sociales du Sénat à l'occasion de la révision des lois de bioéthique, le GRECOT a souligné que : « les patient(e)s relevant de l'AME ne peuvent pas accéder aux techniques d'AMP et comme la préservation de la fertilité fait partie des techniques d'AMP, la prise en charge de patient(e)s nécessitant une préservation de la fertilité est refusée ».

D'après le texte réglementaire du JORF n°0243 du 19 octobre 2011 :
« Art. R. 251-1.-Sont exclus de la prise en charge par l'aide médicale de l'État telle que prévue au 1° de l'article L. 251-2 :
« 1° Les frais relatifs aux cures thermales tels que définis à l'article R. 322-14 du code de la sécurité sociale ;
« 2° Les actes techniques et les examens de biologie médicale spécifiques à l'assistance médicale à la procréation, tels que mentionnés dans la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale

[34] Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation | Legifrance
[35] Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0159 du 08/07/2017 | Legifrance

3.6.10. Référence des textes réglementaires en relation avec la préservation de la fertilité :

Pour l'AMP

- Article L. 2141-1 et suivants du code de la santé publique
- Articles R. 2141-1 et suivants du code de la santé publique
- Arrêté du 30 juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 modifié relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation

Pour le don de gamètes et la conservation (dispositif actuel et non le projet de loi)

- Article L. 1244-1 du code de la santé publique
- Articles R. 1244-1 et suivants du code de la santé publique (décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation)
- Arrêté du 24 décembre 2015 pris en application de l'article L. 2141-1 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.

3.6.11. Jusqu'à quel âge peut-on congeler ses spermatozoïdes ?

Le 05 mars 2018, la Cour administrative d'appel de Versailles a considéré, en se référant à l'intention du législateur, qu'il fallait « préserver notamment l'intérêt de l'enfant à naître, afin qu'il ne soit pas exposé à certains risques inhérents au recours à une assistance médicale à la procréation » et préserver également « celui de la femme du fait du caractère éprouvant et non exempt de risques des techniques de stimulations ovariennes ». L'« âge de procréer » doit être entendu comme « étant celui au cours duquel les capacités procréatives de l'homme et de la femme ne sont pas encore altérées par le vieillissement ». La Cour s'est basée sur « les travaux scientifiques les plus récents qui sont disponibles en cette matière, relevant qu'au-delà de 59 ans les capacités procréatives de l'homme sont généralement altérées compte tenu du risque statistiquement accru de malformations et autres complications médicales ».

Dans une décision rendue le 17 avril 2019, le Conseil d'État confirme la limite fixée par l'Agence de la biomédecine concernant l'âge de l'homme soit 59 ans pour accéder à une assistance médicale à la procréation. Dans sa décision, le Conseil d'État rappelle qu'« en principe, le dépôt et la conservation des gamètes ne peuvent être autorisés, en France, qu'en vue de la réalisation d'une AMP entrant dans les prévisions légales du code de la santé publique », et « que les gamètes déposés en France ne peuvent faire l'objet d'une exportation, s'ils sont destinés à être utilisés, à l'étranger, à des fins qui sont prohibées sur le territoire national ». Concernant l'âge de l'homme, la « condition relative à l'âge de procréer, qui revêt, pour le législateur, une dimension à la fois biologique et sociale, est justifiée par des considérations tenant à l'intérêt de l'enfant, à l'efficacité des techniques mises en œuvre et aux limites dans lesquelles la solidarité nationale doit prendre en charge le traitement médical de l'infertilité ». Le Conseil d'État différencie donc un âge biologique qu'il estime être celui de « l'intéressé à la date du recueil des gamètes », d'un âge social correspondant à celui de l'intéressé « à la date du projet d'assistance médicale à la procréation ».

Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine s'est prononcé sur l'âge au moment de procréer. L'âge limite de congélation des gamètes n'est abordé qu'en fonction de l'âge d'utilisation ultérieure de ces paillettes à fins de procréation : « La conservation des gamètes

ayant une finalité « en vue d'AMP », il est important que la limite d'âge préconisée pour l'AMP s'applique également à la conservation de gamètes avant traitement à risque pour la fertilité et que les patients soient clairement informés de ces limites au moment de la conservation et lors des demandes de maintien de la conservation ».

La loi de bioéthique en cours de révision propose d'encadrer les conditions d'âge donnant accès à l'AMP, incluant la préservation de la fertilité.

3.7 Plans cancer

La préservation de la fertilité a été une des priorités des grands axes des différents plans cancer.

3.7.1. Plan cancer 2003-2007[36]

Ce premier plan ne prévoit pas explicitement d'actions sur la PF mais d'autres documents institutionnels précisent la place de la PF dans la prise en charge en cancérologie.

En pédiatrie, il s'agissait d'un des critères d'agrément[37] pour la pratique du traitement des cancers des enfants et adolescents de moins de 18 ans : « L'établissement garantit que chaque patient puisse bénéficier d'une stratégie de préservation de sa fertilité incluant l'accès, sur place ou par convention, à une structure autorisée à effectuer la conservation à usage autologue des gamètes et tissus germinaux.

En tant que partie intégrante des soins de support, la PF trouve sa place dans une circulaire N°DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie[38] qui préconise que « tous les patients atteints de cancer doivent désormais, quel que soit leur lieu de prise en charge y compris au domicile, avoir accès à des soins de support ».

3.7.2. Plan cancer 2009-2013[39]

La **mesure 21.3** met en avant la nécessité de « reconnaître, en lien avec l'ABM, des plateformes régionales de cryobiologie (gamètes et embryons), associées aux centres d'études et de conservation des œufs et du sperme (CECOS) et/ou aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), pour améliorer l'accès à la préservation de la fertilité des personnes atteintes de cancer ».

L'action 23.5 préconise d'« améliorer la prise en charge des enfants atteints de cancer et lancer un programme d'actions spécifiques vis-à-vis des adolescents atteints de cancer : mettre en place, sous forme d'expérimentations, des consultations pluridisciplinaires pour la prise en charge et la prévention des séquelles et complications à long terme chez les enfants et adolescents parvenus à l'âge adulte ».

[36] https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007
[37] https://www.oncopaca.org/fr/documentaire/criteres-dagrement-pour-la-pratique-du-traitement-des-cancers-des-enfants-et
[38] https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm
[39] https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013

3.7.3. Plan cancer 2014-2019[40]

Les actions 7.2 et 8.1 mettent l'accent sur la qualité de vie après cancer ; elles préconisent :

- **Action 7.2** Adapter et renforcer le dispositif d'annonce
  - Aborder, lorsque c'est pertinent, la problématique de la préservation de la fertilité dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique.

- **Action 8.1** Assurer l'accès à la préservation de la fertilité
  - « L'accès à la préservation de la fertilité est garanti par 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 ». Il est également encadré par le dispositif d'autorisation des établissements de santé pour le traitement des cancers et par les critères d'agrément spécifiques pour la prise en charge des patients de moins de 18 ans ».

  - 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 clinico-biologiques 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 ; mettre en place un suivi de type cohorte pour les patients bénéficiant d'une procédure de restauration de la fertilité (après notamment conservation de tissu ovarien).

[40] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019

3.8 Autres préconisations nationales

3.8.1. Dispositif d'annonce[41]

En septembre 2019, l'INCa a émis des propositions d'évolution du dispositif d'annonce étape par étape et a précisé les outils à disposition des professionnels pour les aider dans leur pratique quotidienne et permettre un meilleur accompagnement des patients et une coordination renforcée entre les professionnels. En termes de PF, « Il est fortement recommandé que le médecin, en début de consultation, laisse le patient exprimer son ressenti depuis la consultation d'annonce et puisse ainsi répondre à ses interrogations spécifiques », notamment « information, évaluation et conseils systématiques sur la préservation de la fertilité aux patients concernés compte tenu de leur âge, du type de cancer et /ou du type de traitement, conformément aux référentiels nationaux. Lorsqu'il s'agit d'adolescents et de jeunes adultes, une attention particulière est portée à transmettre informations et conseils en tenant compte de l'impact psychologique potentiel des problématiques de fertilité dans cette tranche d'âge. Le médecin doit orienter, si justifié, le patient vers le spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité voire vers une plateforme clinico-biologique de préservation de la fertilité ».

3.8.2. PPS[42]

En octobre 2019, l'INCa a élaboré le nouveau référentiel organisationnel relatif au plan personnalisé de soins (PPS). Parmi ses préconisations :

- « le PPS doit prendre en compte les besoins plus spécifiques des enfants, des adolescents et jeunes adultes…, en s'attachant notamment à développer des articulations entre les acteurs du champ sanitaire, médico-social et social lorsque la situation le justifie » ;
- « En cancérologie pédiatrique, le programme personnalisé de soins est destiné tant au malade selon son âge qu'à ses parents. Chez les AJA, l'adolescent devient l'interlocuteur de l'équipe médicale s'il le souhaite. Les propositions thérapeutiques doivent alors prendre en compte son point de vue et lui être compréhensibles. Lors de l'élaboration du PPS, une attention particulière sera portée sur l'accès à la préservation de la fertilité si le traitement le justifie. »
- le « soutien à la mise en œuvre de la préservation de la fertilité » fait partie des besoins identifiés en « soins oncologiques de support ».

3.8.3. Panier de soins de support INCa[43]

En réponse à la saisine DGOS 085-15 du 31 juillet 2015, l'INCa s'est appuyé sur une analyse bibliographique, la consultation d'un groupe d'experts et les contributions d'acteurs institutionnels et de terrain impliqués dans les soins oncologiques de support (SOS) ainsi que celle de l'AFSOS pour proposer un « panier-référentiel » du contenu de l'offre et de l'organisation des soins de support à garantir aux patients atteints de cancer et à leurs proches.

---

[41] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Evolution-du-dispositif-d-annonce-d-un-cancer
[42] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Le-nouveau-programme-personnalise-de-soins-Principes-generaux-d-utilisation-et-elements-fondamentaux
[43] INSTRUCTION N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer et son annexe « AXES OPPORTUNS D'ÉVOLUTION DU PANIER DE SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT – Octobre 2016 »

Garantir l'accès aux SOS est en effet une des conditions de l'autorisation pour les établissements qui traitent les malades atteints de cancer[44].

Outre les quatre soins de support constituant le socle de base (prise en charge de la douleur, prise en charge diététique et nutritionnelle, psychologique et la prise en charge sociale, familiale et professionnelle), cinq soins de support supplémentaires ont été identifiés, parmi lesquels le soutien à la mise en œuvre de la préservation de la fertilité.
La prise en charge des patients pour la préservation de la fertilité est actuellement parfaitement assurée par des services spécialisés. La problématique est de systématiser l'accès à ces services des patients pour lesquels il est pertinent en les inscrivant dans une réelle filière de prise en charge. L'action 7.2 du Plan cancer 2014-2019 prévoit que cette problématique de la préservation de la fertilité soit abordée dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique.

Propositions sur les ressources et compétences professionnelles supplémentaires à mobiliser

• Sensibiliser les professionnels, qui prennent en charge les patients pour le diagnostic et le traitement du cancer, sur les possibilités de préservation de la fertilité.

• Mobiliser du temps infirmier (infirmier d'annonce ou infirmier coordonnateur dûment formé), sur la base d'une responsabilité déléguée par le médecin, afin de pouvoir garantir aux patients qui en ont besoin : une information précoce dès l'annonce du diagnostic du cancer sur la préservation de la fertilité, une évaluation des besoins, des conseils adaptés et une orientation adéquate.

• Mettre à disposition des patients, selon l'évaluation de leurs besoins, du temps dédié de psychologues pour un accompagnement psychologique autour de la préservation de la fertilité.

3.8.4. Place des échanges pluridisciplinaires[45]

Les échanges pluridisciplinaires entre professionnels en amont de la prise en charge du patient (ex : RCP ou pour les cas complexes, le eMeeting interrégional « cas complexes en oncofertilité ») sont nécessaires pour définir la proposition de prise en charge spécifique du patient.

3.9 Acceptabilité par les patients et adhésion des professionnels

3.9.1. Acceptabilité par les enfants / adolescents

D'un point de vue éthique, l'enfant doit être impliqué dans la discussion chaque fois que cela est possible, dès l'âge de 5 ans. Un langage adapté doit être bien sûr proposé.

[44] *Décret n° 2007-388 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer et modifiant le code de la santé publique.
Remarque : Le Plan cancer 2014-2019 prévoit de faire évoluer le périmètre du dispositif des autorisations de traitement du cancer, attendu pour 2020.
[45] CANCER et REPRODUCTION : Enjeux 2010-2015 - Fédération Française des CECOS - annexe du rapport_traitements_cancer_préservation_fertilité_abm inca

En effet, dans l'étude présentée par Wyns [**Wyns 2015**], plus de 90 % des parents estiment que l'enfant au-delà de 12 ans doit participer à la discussion. Cependant, seulement un quart des enfants entre 7 et 12 ans étaient considérés comme suffisamment matures pour participer à cette discussion. Les facteurs influençant la décision des parents et des enfants dans le processus de décision en termes de préservation de la fertilité (PF) chez les adolescents et les garçons pré-pubères ont été évalués dans une population de 348 garçons et adolescents pré-pubères âgés de 0 à 18 ans ayant reçu un diagnostic de cancer entre mai 2005 et mai 2013. Trois questionnaires différents, destinés aux enfants (< 12 et 12-18 ans) et aux parents, ont été élaborés à partir d'informations recueillies par la méthode de focus groupe et sur la base de la documentation scientifique. Les résultats suggèrent que les pressions exercées par les médecins pour réduire le délai avant le traitement du cancer ont augmenté le nombre de refus ($p < 0,01$), tandis que le désir d'une future parentalité favorisait l'acceptation ($p < 0,01$). En ce qui concerne les patients, 52 % des adolescents se sentaient anxieux au moment de la discussion contre 23,5 % des enfants. La principale raison était le sujet de leur fécondité future, plutôt que la méthode de la PF. Néanmoins, 46 % des garçons âgés de 12 à 18 ans considéraient que la méthode de PF était difficile à appliquer en raison de leur mauvais état de santé général, de leur manque d'expérience de la masturbation et du caractère gênant de celle-ci. 60 % des enfants considèrent que leur santé est plus importante que la capacité d'avoir une famille (comparativement à 48 % des adolescents). Enfin, la famille était considérée comme importante pour 75 % des adolescents et 58 % des enfants, et le soutien médical était considéré comme important pour 50 % des adolescents et 42 % des enfants. **L'enquête met en évidence un certain nombre de facteurs décisionnels concernant la qualité de la communication et le contenu de l'information fournie, qui peuvent aider les professionnels de santé à optimiser les parcours cliniques de PF. L'exhaustivité de l'information fournie aux patients et aux parents a semblé primordiale pour l'acceptation par la population pédiatrique, d'où la nécessité d'accroître le nombre d'outils dédiés.**

3.9.2. Acceptabilité par les adolescents et les jeunes adultes

De nombreuses publications témoignent de l'importance de la préservation de la fertilité pour les adolescents et les jeunes adultes ayant eu un cancer dans l'enfance [**Geue 2014, Armuand 2015, Klosky 2015, Benedict 2016, Klosky 2018**].

Une étude randomisée, qualitative menée par questionnaire semi-structuré et groupes de discussion, explore les expériences relatives à la fertilité, chez 43 AJA âgés de 16 à 24 ans et patients guéris d'un cancer diagnostiqué entre 14 et 18 ans [**Benedict 2016**]. Les répondants décrivent un panel d'émotions et de stratégies d'adaptations avec des différences marquées entre hommes et femmes. Les femmes ont plus fréquemment abordé la question de la fertilité et présentent une plus grande détresse, notamment en cas d'incertitude sur leur fertilité. Elles sont également plus inquiètes des risques de transmission mère-enfant de la maladie liés à une future grossesse éventuelle. Une stratégie d'évitement de la question de la fertilité durant les soins est rapportée par les participants, du fait de leur jeune âge et des ressorts psychologiques ne leur permettant pas de comprendre toutes les problématiques liées à une fertilité altérée durant l'enfance, notamment les jeunes hommes. Les AJA s'en remettent aux techniques d'AMP pour leur fertilité future plutôt qu'à d'autres alternatives. Enfin, l'étude souligne un manque d'information après cancer, et la nécessité d'éducation et de conseil aux AJA, d'une part, mais également de formation des professionnels d'autre part. Il convient de noter que cette étude n'a concerné que des AJA célibataires et que la tranche d'âge restreinte

de l'échantillon n'a pas permis d'évaluer les différences entre les "adolescents" et les "jeunes adultes" [**Benedict 2016**].

Aux États-Unis, une étude menée auprès de 96 jeunes hommes de 13 à 22 ans et leurs parents (30 pères, et 61 mères) rapporte la perception du risque d'infertilité et le rang qu'accordent les patients et leurs familles au « souhait d'avoir des enfants » dans leur vie future [**Klosky 2015**]. Cette étude compare ainsi le rang de ce projet parmi 8 priorités de vie (réussite scolaire-professionnelle, avoir des enfants, des amis, une bonne santé, de l'argent, une belle maison, réussir sa vie amoureuse). Il en ressort que 48 % des adolescents placent leur désir de parentalité future dans le « Top 3 » de leurs aspirations de vie contre 36,7 % des pères et 21,3 % des mères. En majorité, les adolescents lui accordent le 3ème rang de leur priorité (le premier rang étant celui d'avoir une bonne santé), les pères le 4ème et les mères le 5ème pour leur enfant. Cette différence notable de point de vue entre parents et adolescents avait déjà été retrouvée dans d'autres études ayant porté sur des adolescentes [**Quinn 2012**]. Par ailleurs, cette étude montre que la plupart des adolescents minimisent leur risque (se considèrent comme à risque nul ou faible d'infertilité), ce **qui devrait inciter les praticiens à aborder ce sujet et à en discuter avec leurs patients compte tenu de l'importance que revêt ce sujet dans leur futur projet de vie.**

L'étude observationnelle transversale de Klosky et al. [**Klosky 2018**] est fondée sur l'envoi de questionnaires à de jeunes adultes atteints de lymphomes ou leucémies âgés entre 13 et 21 ans (moyenne d'âge : 16,5 ans) venant de débuter leur première semaine de traitement oncologique. D'après les retours des 146 adolescents ayant répondu aux questionnaires, l'étude a démontré l'influence bénéfique des facteurs relationnels et des informations reçues en consultation sur la réussite de la conservation :

- influence très positive des parents (OR = 4,8 8 ; 95 % IC [1,15-20,71] ; p = 0,029 ;
- influence positive de l'information transmise par les médecins de la reproduction aux patients et aux parents (OR = 2,67 ; 95 % IC [1,05-6,77] ; p = 0,039) ;
- influence positive sur le recueil effectif des adolescents ayant pris conscience du bénéfice de la conservation (OR = 1,41 ; 95 % IC [1,12-1,77] ; p = 0,004.

L'entretien préalable des adolescents avec un spécialiste de la reproduction permet de contenir les facteurs psychologiques tels que l'anxiété pouvant être un facteur d'échec. Suite à cet entretien, les adolescents **ont 3 fois plus de chances de réussir leur conservation** (OR = 3,44 ; 95 % IC [1-11,83] ; p = 0,05).

Cette étude a montré l'impact majeur de l'accompagnement spécifique de chaque adolescent et de ses parents sur le succès de la conservation avec information sur l'intérêt et le bénéfice de la conservation avant tout traitement [**Klosky 2018**]**.**

Une étude rétrospective [**Geue 2014**] menée en Allemagne par questionnaire sur le ressenti vis-à-vis de l'infertilité auprès de 149 jeunes patients (50 hommes ; 99 femmes ; 18-45 ans) ayant eu un cancer, montre que 60 % des hommes et 47 % des femmes considèrent comme important d'être informé sur leur fertilité future. 68 % des hommes et 57 % des femmes en ont discuté avec leur oncologue et 26 % des hommes et 17 % des femmes en ont discuté avec un spécialiste de la fertilité. Les patients rapportent un plus haut niveau de satisfaction lors de la discussion avec un spécialiste de la reproduction (taux de satisfaction : 83 % pour les hommes, 82 % pour les femmes) qu'avec leur oncologue (taux de satisfaction : 56 % pour les

hommes, 48 % pour les femmes). Sur les 78 % d'hommes et les 72 % de femmes qui désiraient avoir un enfant, 51 % des hommes et 68 % de femmes ont exprimé avoir besoin de soins de support concernant leur désir d'enfant. Les auteurs concluent que la fertilité est un thème important pour les patients jeunes atteints d'un cancer et que chaque patient doit pouvoir en parler avec son oncologue et si besoin avec un spécialiste de la fertilité avant le début du traitement. L'accès à un réseau de préservation de la fertilité doit être favorisé ainsi que l'offre de soins de support psychosocial pour aider les patients à gérer leur anxiété et/ou dépression vis-à-vis des problèmes de fertilité.

Une équipe suédoise a mené, entre 2009 et 2011 auprès de 21 patients touchés par le cancer, des entretiens semi-structurés sur leur souhait de connaître le risque d'infertilité. Ils rapportaient essentiellement le fait de vouloir être convenablement informés en termes de conservation de spermatozoïdes qui est une part intégrale du soin (pas assez d'information). Ils exprimaient leur réaction face au risque (non perturbé, perte de contrôle, menace envers leur identité, tension dans les relations) et la gestion de l'incertitude (compter sur la préservation de la fertilité, se préparer et préparer les autres, avoir une attitude positive, éviter la confrontation avec le risque) [**Armuand 2015**] (NP4).

Les jeunes adultes atteints d'un cancer ont accordé une grande importance à l'information et à la possibilité d'avoir accès aux résultats de recherche ainsi qu'aux délais de mise en œuvre des techniques émergentes qui leur seront bientôt accessibles. L'exhaustivité de l'information fournie aux patients, aux conjoints et aux parents a semblé primordiale pour l'acceptation par la population pédiatrique [**Huyghe 2009**]. L'élaboration de matériel éducatif adapté à la population infantile peut grandement faciliter une communication libre [**Wyns 2015, Balduzzi 2017**]. Ces travaux concluent que les adolescents et les jeunes patients désiraient vivement participer aux décisions concernant leur traitement contre le cancer. Certains avaient de sérieuses inquiétudes, d'autres pouvaient sous-estimer le niveau d'inquiétude au sujet d'une infertilité potentielle. Chez les adolescents et les jeunes adultes, âgés de 15 à 39 ans au moment du diagnostic si la fertilité n'est pas reconnue comme une priorité au moment du diagnostic, elle pourrait constituer une préoccupation importante plus tard dans la vie. Ce risque d'infertilité pourrait avoir un impact négatif sur l'identité, le bien-être et les projets de vie. Il a été démontré que la menace d'infertilité temporaire ou permanente est associée à la détresse psychologique, comme la dépression et l'anxiété, tant chez les hommes que chez les femmes. Il est clair que les patients veulent être soutenus pendant et après le traitement cancéreux. Le parent qui a pris la décision de préserver la fertilité d'un très jeune enfant au nom de cet enfant, aimerait se sentir habilité à prendre de telles décisions en ayant accès facilement à du matériel didactique adapté ainsi qu'à la diffusion des résultats récents de la recherche porteuse d'espoir, afin de maintenir un avenir génésique ouvert pour cet enfant [**Wyns 2015, Chow 2016**].

3.9.3. Acceptabilité par les adultes

Dans une première étude, un échantillon de 484 patients guéris d'un cancer traités par chimiothérapie (hommes et femmes atteints d'un cancer du testicule ou des ovaires, de lymphomes ou de leucémies) a été identifié dans les bases nationales de cancers diagnostiqués entre 2003 et 2007, de patients âgés de 18 à 45 ans, 3 à 7 ans après le diagnostic de leur cancer [**Armuand 2014**]. Un questionnaire validé leur a été envoyé par voie postale concernant leur vécu par rapport à leur désir d'enfant et l'infertilité. La plupart des patients guéris d'un cancer qui avaient fait une PF avant le traitement (44,8 %), exprimaient

encore un désir d'enfant 3 à 7 ans après le traitement. Ce groupe se caractérisait par son jeune âge et le fait qu'il n'avait pas d'enfants au moment du diagnostic. 17 % de ceux qui n'avaient pas de désir d'enfant en ont eu un après le traitement. Un tiers de ceux qui ont un désir d'enfant ont eu des difficultés pour en avoir un. Un désir d'enfant non satisfait induit un moins bon état de santé mental. Ceux qui ont un désir d'enfant expriment un degré modéré de détresse vis-à-vis de l'infertilité et sont peu intéressés par le don de gamète. L'étude attire l'attention sur le fait que certains patients se disant initialement non intéressés par un désir d'enfant le deviennent après traitement et cela d'autant plus qu'ils sont plus jeunes et n'ont pas eu d'enfant avant le traitement [**Armuand 2014**].
Il ne faut donc pas restreindre la proposition de préservation de la fertilité aux seuls patients qui expriment un désir d'enfant au moment du traitement.

La même équipe rapporte les expériences en termes de risque d'infertilité de 7 hommes et de 9 femmes, âgés de 20 à 45 ans, patients guéris d'un cancer diagnostiqué entre 14 et 18 ans dans une étude longitudinale qualitative par entrevues semi-structurées au moment de l'initiation du traitement et 2 ans après [**Armuand 2018**]. Les entrevues menées se sont concentrées sur trois domaines thématiques : discussions sur la fertilité, le désir d'avoir des enfants et sur les pensées et sentiments sur le risque d'infertilité. Comme rapporté dans d'autres études, les comportements et émotions sont très différents selon le sexe :

- pour les femmes, l'inquiétude porte surtout sur d'éventuels problèmes de santé liés à une grossesse, de santé du futur enfant, du risque accru de récidive en raison d'une grossesse et sur le fait de laisser un enfant sans mère ;
- pour les hommes, même ceux qui n'avaient pas de désir d'avoir d'autres enfants avaient cryopréservé leur sperme au cas où ils changeraient d'avis dans le futur.

Une autre constatation importante de cette étude a été celle de l'impact du potentiel de fertilité sur les relations avec les conjoints ainsi que la nécessité d'offrir des services personnalisés, de travailler sur un plan de communication thérapeutique et de conseil, tant au moment du diagnostic du cancer que dans le cadre de la prise en charge ou du suivi du cancer.

Pour conclure, il est nécessaire de s'assurer que tous les patients, leurs parents et partenaires, sont habilités à prendre des décisions de PF en toute connaissance de cause et à recevoir des soins de suivi adéquats en matière de reproduction avant, pendant et après le traitement du cancer, ainsi qu'un accès à un soutien psychosocial personnalisé adapté à la fécondité. **Tous les patients en âge de procréer devraient recevoir des informations adéquates sur l'impact du traitement du cancer sur la fertilité future et <u>être suivis</u> pour la préservation de leur fertilité** [**Armuand 2014**]. Chez la femme, il n'y a pas à ce jour d'étude de cohorte d'acceptabilité des procédures de préservation de la fertilité. En revanche, il est clairement démontré une influence positive d'une information concernant les risques des traitements sur la fertilité future et les options de préservation de la fertilité sur la qualité de vie après la maladie [**Letourneau 2012, Letourneau 2017**]. Pour les patientes qui n'ont pu bénéficier des techniques de préservation, il est montré un moindre sentiment de regrets et de pertes de chances lorsqu'elles ont été préalablement informées des possibilités [**Letourneau 2012, Shah 2016**].

Enfin, il est utile de rappeler que les problèmes de fertilité ont régulièrement un retentissement (en règle générale négatif) sur la vie sexuelle (malade partenaire) avec des interactions potentielles à court, moyen et long terme. Ainsi, aborder les problèmes de fertilité implique

obligatoirement d'évaluer la santé sexuelle et la réalité de la vie sexuelle tout au long du parcours de soins, et ce dès la phase d'annonce notamment chez les AJA et les personnes plus vulnérables socio-culturellement (voir recommandations de bonnes pratiques cliniques « Préservation de la sexualité chez les patientes et les patients atteints de cancer » en cours de labellisation par l'INCa).

Synthèse – acceptabilité par les enfants, AJA et adultes

Au total, d'après l'analyse de la littérature :

- la proposition de préservation de la fertilité **ne doit pas se limiter aux seuls patients qui expriment un désir d'enfant** au moment du traitement puisque certains patients se disant initialement non intéressés par un désir d'enfant le deviennent après traitement et cela d'autant plus qu'ils sont plus jeunes et n'ont pas eu d'enfant avant le traitement ;
- **l'enfant** doit être impliqué dans la discussion chaque fois que cela est possible ; un langage adapté doit lui être proposé. L'information fournie aux patients jeunes et aux parents doit être exhaustive, à l'aide d'outils dédiés pour l'acceptation de la PF par la population pédiatrique ;
- une attention particulière doit être accordée aux **adolescents et jeunes adultes** qui ont parfois tendance à ne pas réaliser leur risque d'infertilité future.

3.9.4. Adhésion des professionnels

Du côté des professionnels, une étude a caractérisé les facteurs qui influencent l'accès aux techniques de préservation de fertilité après diagnostic de cancer. Il s'agit d'interviews téléphoniques réalisées en 2014-2015 chez des praticiens exerçant ou intéressés par la préservation de la fertilité (oncologue, préservation fertilité/endocrinologue, gynécologue-obstétricien). Dans chaque site, on rencontre un accès variable à ces ressources. Les freins sont le coût, le temps, l'éducation reçue, l'absence d'implémentation des recommandations et la perception négative des professionnels qui conduit à une discussion plutôt négative des options et des risques avec les patients éligibles [**Besharati 2016**].

Campbell et al. [**Campbell 2016**] ont proposé une étude de pratique auprès des membres du COG pour déterminer si les guidelines ASCO 2013 étaient suivis. Cette étude transversale a été envoyée à tous les membres du COG de mai à août 2014. Les questions portaient sur la préservation de la fertilité. Le taux de réponse au questionnaire était de 16 %. Les répondants étaient en majorité les femmes (60 %), surtout des médecins (92 %) parmi lesquels 95 % parlaient de la préservation de la fertilité, cependant seuls 35 % avaient lu les recommandations 2013 de l'ASCO [**Loren 2013**]. Les freins à la discussion comportent le fait que le patient soit déjà parent, l'absence de temps, le fait que le patient soit célibataire, le mauvais pronostic, la perception d'un faible taux de succès des méthodes de préservation, le manque de connaissance, l'idée que le patient ne puisse pas financer la préservation [**Campbell 2016**].

Dans le même esprit, Diesch et al. ont proposé une étude de pratiques auprès des chefs de service sur les conseils et la préservation de fertilité dans 177 centres de greffe de moelle (EBMT) en Europe entre octobre 2014 et décembre 2015 [**Diesch 2017**]. Le taux de réponse était de 21 % (38/177). Les recommandations de bonnes pratiques écrites en matière de

préservation de la fertilité n'étaient implémentées que dans 55 % des centres. En 2013, 39 % (322/834) des patients qui ont eu une greffe de moelle ont reçu des conseils sur la préservation de fertilité, dont 58 % de patients prépubères et au final 29 % (243/834) ont eu une préservation de leur fertilité.

Dans une étude suisse de 2009 à 2013, seulement 4 centres sur 9 peuvent proposer une PF [**Diesch 2016**]. Cette PF n'est pas systématiquement proposée en cas de prise en charge de cancers en pédiatrie ou chez l'adolescent. 15 % ont reçu une information et seulement 12 % ont bénéficié d'une PF. Cette PF était répartie comme suit : administration d'agoniste de la GnRH (3 %), conservation de tissu ovarien (3 %) et conservation de spermatozoïdes (6 %). Dans la majorité des cas, l'absence de PF est liée à un manque de temps dans la prise en charge (55 %) [**Diesch 2016**].

Une étude japonaise [**Miyoshi 2016**] a recueilli l'opinion et les pratiques d'endocrinologues spécialisés en pédiatrie (n = 151) et en particulier ceux précisément impliqués dans le suivi de patients atteints de cancer (n = 143). Concernant leur opinion sur l'importance de la surveillance de ce risque et l'enjeu de préservation de la fertilité, 98,7 % sont d'accord mais 56,3 % considèrent que ce risque est acceptable au regard de l'enjeu du traitement. En ce qui concerne leur perception de l'importance qu'accordent les parents de ces enfants et les enfants eux-mêmes à ce sujet, ils sont 23 % à réfuter que les parents y accordent de l'importance et 36,4 % ont la même opinion concernant les enfants. Ils sont 88,8 % à considérer que l'information sur les risques est principalement apportée par les cancérologues. Concernant leurs propres pratiques dans ce domaine 54,3 % disent aborder ces sujets lors de leur suivi du patient et 22,5 % pensent ne pas être sûrs de le faire [**Miyoshi 2016**].

Les professionnels de santé en oncologie doivent être conscients que les projets des patients en termes de conception d'enfants peuvent changer, surtout s'ils sont jeunes et sans enfants avant le traitement. Les outils utilisés (questionnaires SF-36) devraient permettre de mesurer les intentions comportementales et d'améliorer les effets négatifs possibles sur la fertilité. Les études analysées mettent l'accent sur la nécessité d'offrir des services personnalisés en matière de fertilité, de travailler sur un plan de communication thérapeutique et de conseil, tant au moment du diagnostic du cancer que dans le cadre de la prise en charge ou du suivi du cancer.

4 Argumentaire - Groupe FEMME

4.1 Q1 – Groupe FEMME : à qui devrait-on conseiller la préservation de la fertilité (informer et agir) ?

4.1.1. Chimiothérapie

Analyse des données de la littérature

L'impact des traitements par chimiothérapie sur la fonction ovarienne dépend de(s) la molécule(s) utilisée(s), de la dose totale, du protocole de chimiothérapie, de l'âge de la patiente et de la réserve ovarienne avant les traitements.

Les articles retrouvés par les équations de recherche bibliographique ne permettent pas d'apporter des éléments nouveaux par rapport aux synthèses déjà publiées [**Loren 2013, Metzger 2013, Font-Gonzalez 2016, Lambertini 2016, Oktay 2018**].

Il a donc été décidé de faire la synthèse d'une publication récente [**Overbeek 2017**]. Il s'agit d'une revue systématique de la littérature. Les bases de données interrogées ont été Pubmed®, Embase® et Central®. Cette recherche bibliographique a été faite jusqu'en décembre 2015. L'objectif principal de cette revue était de résumer la littérature disponible sur les liens entre la chimiothérapie et la fonction ovarienne des enfants et des jeunes adultes survivants d'un cancer. Les cas isolés et les séries de cas ont été exclus. L'objectif secondaire était d'évaluer la relation entre la fonction ovarienne et les types d'agents chimiothérapiques spécifiques, la dose de chimiothérapie, l'âge au moment du traitement et le délai depuis le traitement. Quarante-cinq études ont été ainsi incluses dans cette analyse avec une étude randomisée contrôlée et une étude cas contrôle. La plupart des autres études étaient des cohortes rétrospectives, des études transversales ou des études prospectives longitudinales. La plupart provenait de pays européens, 7 des USA et du Canada et 6 d'autres pays. Ces 45 études rassemblent 5 607 femmes [6-2 127 femmes].

Cette revue systématique concerne les femmes survivantes d'un cancer dans l'enfance et des femmes jeunes de moins de 40 ans au moment de leur évaluation. Le délai minimum de suivi était de 2 ans après le diagnostic. Le suivi était indiqué dans 36 études et a duré de 0,3 an à 48,4 ans. Tous les types de cancer ont été inclus (cf. Tableau 9). Les patientes ayant eu de la radiothérapie, une irradiation corporelle totale ou de la chirurgie ovarienne ont été exclues de la revue. Les patientes ont été traitées entre 1945 et 2012.

TABLEAU 9 : SUIVI DE LA FONCTION OVARIENNE APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE. PATHOLOGIES DES PATIENTES INCLUSES DANS LES ÉTUDES (D'APRÈS [OVERBEEK 2017])

Pathologies	Nombre d'articles	Nombre de patientes	Âge au diagnostic	Âge au moment de l'étude
LH et LNH	21	3 939	8-48 ans	21-60 ans
Survivants d'un cancer dans l'enfance	13	1 302	4-17,7 ans	12,6-40,7 ans
Cancer du sein	4	149	ND	32,5-48 ans

Pathologies hématologiques malignes (LAL, LAM, LH, LNH)	3	150	ND	ND
LAM	3	31	1-30,9	ND
Ostéosarcome	3	29	ND	ND

LH : Lymphome de Hodgkin; LNH : Lymphome Non Hodgkinien ; LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique ; LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique ; ND : Non Documenté

Selon les paramètres étudiés, les résultats étaient les suivants:

- Âge à la ménopause [**Byrne 1992, Sklar 2006, van der Kaaij 2012, Swerdlow 2014**]

L'âge médian des patientes à la ménopause était de 44 ans quand la patiente avait eu un cancer dans l'enfance, ce qui est plus bas que l'âge de la ménopause de la population générale, qui survient vers 50 ans.

Pour les patientes qui ont été traitées pour un lymphome de Hodgkin, l'âge médian à la ménopause était de 33,5 ans mais celui-ci dépendait de facteurs de risque comme :

1. <u>le type de traitement</u>

- En cas de traitement par le protocole ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), le risque de ménopause précoce était de 0 à 3,8 %, sans différence avec le groupe contrôle.
- En cas de protocole contenant des agents alkylants bifonctionnels (procarbazine, cyclophosphamide, busulfan, melphalan), les risques de ménopause précoce étaient plus élevés. Ceci est à moduler en fonction de la dose totale cumulée. Une exposition à la procarbazine et/ou au cyclophosphamide a un effet dose. À âge constant, plus la dose était élevée, plus l'impact sur la fonction ovarienne était important.
- En population pédiatrique, il a été montré que l'âge médian à la ménopause était de 14,4 ans [11,0-25,5 ans] quand la patiente avait reçu une association busulfan et un autre alkylant en conditionnement avant greffe de cellules souches hématopoïétiques.

2. <u>l'âge de la patiente au moment du traitement</u>

La survenue de la ménopause était plus précoce si le traitement avait eu lieu après la puberté, en particulier quand la patiente avait plus de 30 ans au diagnostic (ex : protocole MVPP, protocole qui n'est plus utilisé).

- **Signes d'insuffisance ovarienne prématurée**

1. <u>Aménorrhée</u>

Le tableau ci-dessous résume les taux de prévalence de l'aménorrhée après chimiothérapie (cf. Tableau 10).

TABLEAU 10 : TAUX DE PRÉVALENCE DE L'AMÉNORRHÉE APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE [OVERBEEK 2017]

	Nombre d'études	Nombre de patientes	Prévalence de l'aménorrhée (%)	Hétérogénéité (%)
Prévalence aménorrhée	27	2975	0-83	96
Prévalence générale aménorrhée/groupe présentant LH	12	2245	19-79	94
Prévalence aménorrhée/groupe diagnostic LH (sous-groupe du groupe précédent)	6/12 Chimio MVPP ou MOPP	NP	24,5-63	Protocoles abandonnés actuellement
Autres cancers dans l'enfance	NP	1139	0-19	NP
Cancer du sein	1 4	NP	4-80 Si pas de CYP Si CYP 40-80	NP
LAM	3	NP	47-56	NP
Ostéosarcome	2	22	10-25	NP

CYP : Cyclophosphamide ; LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique ; LH : Lymphome de Hodgkin ;
NP : non précisé

2. Augmentation de la FSH

Le tableau ci-dessous résume les taux de prévalence de l'augmentation de la FSH après chimiothérapie (cf. Tableau 11).

TABLEAU 11 : TAUX DE PRÉVALENCE DE L'AUGMENTATION DE LA FSH APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE [OVERBEEK 2017]

	Nombre d'études	Prévalence (%)	Hétérogénéité (%)
Augmentation FSH	8	8 à 83	95
Cancer dans l'enfance	3	8-74	NP
LH et LNH	4	20-83	NP
LAM	1	50	NP
Ostéosarcome	2	0-40	NP

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique ; LH : Lymphome de Hodgkin; LNH : Lymphome Non Hodgkinien;
NP : non précisé

Dans ces études se pose le problème du moment du dosage de la FSH. En effet, dans 10 études, le dosage de FSH a été effectué en phase folliculaire, dans 3 études, le moment du dosage n'est pas spécifié et dans 4 études les patientes étaient sous contraception orale au

moment du dosage. En conséquence, l'interprétation des taux de prévalence de FSH élevée par hypogonadisme hypergonadotrope est difficile.

- **Autres marqueurs de la fonction ovarienne**

1. AMH (Hormone antimüllérienne)

Dans 12 études regroupant 585 femmes, un taux d'AMH < 1 ng/mL était considéré comme un signe de diminution de la réserve ovarienne. Cette diminution du taux d'AMH arrivait avant l'apparition de cycles irréguliers, de l'aménorrhée et de l'augmentation de la FSH.
Certains protocoles de chimiothérapie induisent des taux d'AMH < 1 ng/mL : BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone), melphalan avant greffe de cellules souches hématopoïétiques, et tout protocole avec de fortes doses d'agents alkylants.
Après un traitement par ABVD, les taux d'AMH post-chimiothérapie étaient identiques à un an post-chimiothérapie par rapport à celui des femmes du groupe témoin [**Decanter 2018b**].

2. CFA (Compte de Follicules Antraux) : 4 études, nombre de patientes = 152

Pour 105 patientes traitées par des agents alkylants, le compte échographique médian de follicules antraux était de 12 [1-40] *vs* 11 [8-24] dans un groupe de femmes témoins en bonne santé. Le CFA était significativement diminué chez les femmes qui avaient eu des agents alkylants à forte dose (> 10 g/m² de cyclophophamide; > 40 g/m² d'ifosfamide).

- **Facteurs de risque d'altération de la réserve ovarienne**

Vingt-sept études ont été rapportées par Overbeek et al. [**Overbeek 2017**] sur ce sujet dont 20 avec une évaluation adaptée de la réserve ovarienne.

Les différents facteurs de risque d'altération de la réserve ovarienne étaient :

- Le type de chimiothérapie : tous les agents alkylants : cyclophosphamide et plus spécifiquement la procarbazine, le melphalan, le busulfan et thiotepa à doses myéloablatives (seuls agents considérés comme étant à risque gonadotoxique majeur).
  Aucune étude n'a démontré de risque d'insuffisance ovarienne prématurée après traitement par antimétabolites, dérivés du platine, anthracyclines, bevacizumab, etoposide (haute dose) ou les nouveaux agents (anticorps monoclonaux ou inhibiteurs des tyrosine kinase).
- La dose de chimiothérapie : Levine et al. [**Levine 2018**] ont évalué un risque global d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) de 3,8 % chez d'anciennes patientes (n = 2 930) ayant eu un cancer pédiatrique. La procarbazine est à risque d'IOP au-delà de 4 g/m^2. Pour une dose cumulative d'équivalent cyclophosphamide (CED) sans procarbazine, le seuil significatif est de 6 g/m2 (NP 4).
- L'âge plus élevé au moment de la chimiothérapie, notamment après la puberté.
- Le type de maladie : lymphome de Hodgkin.

À noter qu'il existe de nombreux biais dans ces études, notamment le temps de suivi qui est différent selon les études (0,3 à 48,4 ans).

Synthèse Q1 – « Effets des traitements – Chimiothérapie »

Conclusions des données de la littérature

Les différents facteurs de risque d'altération de la réserve ovarienne sont (NP 4) :

- L'âge : le groupe de travail rappelle que la réserve ovarienne et la qualité ovocytaire diminuent progressivement avec l'âge, en particulier après 35 ans. En conséquence, le risque d'atteinte de la fonction ovarienne après traitement gonadotoxique augmente avec l'âge.

- Le type de chimiothérapie :

- La majorité des alkylants bifonctionnels (melphalan, busulfan, thiotepa, cyclophosphamide, procarbazine, ifosfamide …)
- Les doses cumulatives d'équivalent de cyclophosphamide (CED) supérieures à 6 g/m^2 ou de la procarbazine seule à une dose > 4 g/m^2.

Aucune étude, à ce jour, n'a démontré de risque d'insuffisance ovarienne prématurée après traitement par antimétabolites, dérivés du platine, anthracyclines, taxanes, alcaloïdes de pervenche, bevacizumab, etoposide (haute dose) ou les nouvelles thérapies ciblées (anticorps monoclonaux ou inhibiteurs de la tyrosine kinase). En revanche, les experts rappellent que le délai nécessaire avant autorisation pour une grossesse est accompagné d'une diminution physiologique de la réserve ovarienne avec le temps.

Recommandations

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 de 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/m^2 d'équivalent CED (dose cumulative d'équivalent de cyclophosphamide, cf. Annexe 5 : règles de calcul de la CED) (Grade C). À partir de 6 g/m^2 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 temozolomide, 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).

4.1.2. Ovaires, utérus, vagin et radiothérapie

La radiothérapie est une des principales thérapeutiques anticancéreuses. Environ 50 % des patients atteints de cancer auront une irradiation dans le cadre de leur prise en charge [**Mazeron 2015**]. Les doses délivrées sont variables en fonction de l'indication. Les doses délivrées vont de 20 à 30 Gy pour les tumeurs les plus radiosensibles comme les lymphomes et jusqu'à 85 Gy ou plus pour d'autres tumeurs et certaines modalités d'irradiation (radiothérapie stéréotaxique).

L'impact de la radiothérapie sur la fertilité féminine dépend de plusieurs facteurs qui sont essentiellement l'âge de la patiente, la dose délivrée aux organes reproducteurs (ovaires, utérus), la localisation de l'irradiation (cérébrale, abdominale, pelvienne…) et une éventuelle association avec une chimiothérapie. À noter toutefois qu'en cas d'association chimio-radiothérapie, en dehors des conditionnements de greffe, il semble que la radiothérapie sous-diaphragmatique ait un impact gonadotoxique prépondérant par rapport à celui des agents alkylants [**Larsen 2003**].

L'analyse des données de la littérature a porté sur l'impact de la radiothérapie en fonction de l'âge de la patiente et de la dose délivrée aux organes reproducteurs.

Analyse des données de la littérature

Impact de la radiothérapie sur l'ovaire (cf. Tableau 12)

L'impact ovarien de la radiothérapie dépend de l'organe ciblé par le traitement. La dose délivrée à la tumeur est différente de la dose reçue par l'ovaire. Plus l'ovaire est éloigné de la tumeur irradiée, moins la dose reçue est importante. Certaines techniques d'irradiation actuelles comme la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) peuvent permettre de réduire au maximum l'irradiation au niveau des organes non concernés par le traitement. La dose reçue au niveau de chaque ovaire pourra être déterminée via l'analyse dosimétrique notamment l'analyse de l'histogramme dose-volume (HDV). Des contraintes de dose à ne pas

dépasser peuvent être appliquées par planification inverse pour éviter d'exposer les ovaires lors du traitement à un certain niveau de dose. En revanche, dans le cadre d'une ICT (irradiation corporelle totale), la dose reçue aux ovaires est égale à la dose prescrite.

L'évaluation qui suit n'a pris en compte que les articles originaux publiés dans la littérature internationale. Il s'agit d'études rétrospectives ; la plus grande difficulté d'analyse de ces études réside dans l'hétérogénéité des critères d'évaluation du retentissement de la radiothérapie sur la fonction ovarienne : grossesses, présence ou absence de règles, dosages hormonaux, échographie pelvienne, délai de suivi des patientes… À ceci s'ajoute l'absence d'uniformité des caractéristiques des doses d'irradiation reçues. Certains auteurs indiquent la dose reçue au niveau des ovaires [**Haie-Meder 1993, Schuck 2005, Sudour 2010, Chemaitilly 2017**], alors que d'autres indiquent seulement la dose thérapeutique totale délivrée [**Thibaud 1998, Chiarelli 1999, Reinmuth 2013**].

L'étude de référence sur la radiosensibilité de l'ovocyte est celle de Wallace [**Wallace 2003**]. Il détermine un seuil de radiosensibilité ovarienne à 2 Gy (dose « létale » à 50 %) à l'issue d'une modélisation mathématique. Il s'agit de l'estimation de l'irradiation ovarienne susceptible de réduire de moitié le stock des follicules de réserve.

Dans les 4 études décrites ci-après, une dosimétrie de l'irradiation ovarienne a été effectuée. Dans une première étude [**Haie-Meder 1993**], la dose critique entraînant une IOP était de 5 Gy aux ovaires chez des patientes de 25 ans. Pour Sudour, il n'y aurait pas d'IOP chez des enfants de 11 ans (médiane) irradiées en dessous de 4 Gy, et à partir de 4 Gy l'IOP dépendrait de l'âge et du traitement associé [**Sudour 2010**]. Pour Schuck, une dose aux ovaires supérieure ou égale à 15 Gy entraînait 100 % d'IOP chez des patientes de 15 ans (médiane) [**Schuck 2005**] et pour Chemaitilly, une dose ovarienne entre 1 et 10 Gy provoquait une IOP chez 27 % des patientes (hazard ratio de 132) et au-dessus de 10 Gy chez 74 % des patientes dont l'âge médian était de 8 ans [**Chemaitilly 2017**].

Les autres études, <u>toutes rétrospectives</u>, ne tiennent compte que de la dose totale délivrée et non de celle reçue par l'ovaire. Pour Stroud, la dose sans effet était de 3 Gy quel que soit l'âge [**Stroud 2009**] ; pour Reinmuth, l'odds ratio pour l'IOP était multiplié par 20 si la dose délivrée à des enfants de 10 ans (médiane) se situait entre 15 et 54 Gy [**Reinmuth 2013**] ; et enfin pour Chiarelli, le risk ratio d'IOP était significativement augmenté à partir de 35 Gy (3,27) pour des patientes de moins de 20 ans [**Chiarelli 1999**].
Pour les ICT, l'irradiation serait moins délétère si elle est délivrée en doses fractionnées plutôt qu'en simple dose [**Thibaud 1998**]. Les mêmes auteurs montrent qu'une ICT de plus de 10 Gy induisait une IOP même quand la radiothérapie a été le seul traitement pour des enfants. Sanders (1991) observe qu'une IOP survient quasi systématiquement après 25 ans pour des doses d'ICT de 12 Gy, même en doses fractionnées [**Sanders 1991**].

D'après les données de tolérance des tissus sains publiées par Rubin et al., les patientes ayant reçu une dose ovarienne de 2 Gy durant une irradiation en dose unique ont un risque d'IOP de 5 % à 5 ans, celles ayant reçu 6 Gy selon les mêmes modalités ont un risque d'IOP de 50 % à 5 ans. En cas d'irradiation fractionnée, les patientes ayant reçu une dose ovarienne de 6 Gy ont un risque d'IOP de 5 % à 5 ans, et celles ayant reçu 10 Gy ont un risque d'IOP de 50 % à 5 ans [**Rubin 1989**].

Une relation dose d'irradiation-âge permettant d'établir un seuil pour la préservation de fertilité féminine en cas de radiothérapie est proposée par différents auteurs (cf. Tableau 13). Selon la modélisation de Wallace [**Wallace 2005**], il y a un risque d'IOP de 97,5 % si la dose délivrée aux ovaires est de 20,3 Gy à la naissance, de 18,4 Gy à l'âge de 10 ans, de 16,5 Gy à l'âge de 20 ans et de 14,3 Gy à l'âge de 30 ans. Pour Wo (2009), il y a risque d'IOP dans les 5 ans si la dose délivrée aux ovaires est supérieure à 15 Gy en cas d'irradiation à l'âge de 5 ans, ou bien si celle-ci est supérieure à la dose de 12 Gy en cas d'irradiation entre l'âge de 10 ans et 20 ans ou si celle-ci est supérieure à la dose de 9 Gy en cas d'irradiation au-delà de l'âge de 25 ans. Les patients ayant reçu une dose aux ovaires de 12 Gy à l'âge de 5 ans, ou une dose de 9 Gy entre 10 et 20 ans ou bien une dose de 6 Gy à 25 ans ou au-delà ont un risque intermédiaire d'IOP.
Un modèle mathématique de Wallace et al suggère que la dose létale pour 50 % du stock d'ovocytes immatures est < à 2 Gy [Wallace et al. Hum reprod 2003]. Une dose de 4 à 5 Gy délivrée au niveau des 2 ovaires suffit à induire une hypofertilité [Green et al - JCO 2009; Sudour et al - Int J radiation Onco 2010].
Wallace et al. [**Wallace 2005**] proposent un calcul de l'âge de survenue d'une IOP (avec un intervalle de confiance à 95 %) chez les jeunes femmes irradiées (tableau 15 Stroud 2009 d'après Wallace 2005), en tenant compte de l'âge au moment du traitement et de la dose d'irradiation délivrée, pour des doses de 3, 6, 9 et 12 Gy reçues entre 0 et 30 ans (cf. Figure 13). L'estimation de l'âge de survenue d'une IOP est basée sur le nombre de follicules de réserve présents dans l'ovaire à différents âges (courbe de Faddy-Gosden) et de la dose létale ovocytaire de 50 % (cf. Figure 12) [**Mazeron 2015**].

TABLEAU 12 : SYNTHÈSE DES ÉTUDES SUR IOP ET RADIOTHÉRAPIE

Auteurs	Âge au moment de la radiothérapie	Dose totale délivrée	Dose délivrée aux ovaires	Seuil IOP
Haie-Meder 1993	24,8 ans (moy)	ND	5 Gy (med)	Risque de dysfonction ovarienne si > 5 Gy sur ovaires
Sudour 2010	11 ans (med)	40 Gy (med)	5 Gy (med) 0-60 Gy 6 Utérus : 20 Gy (med)	< 4 Gy ovaires : pas de risque 4-15 Gy ovaires : hypofertilité (dépend âge et TTs associés)
Schuck 2005	15 ans (med)	ND	15 Gy	> 15 Gy ovaires : IOP 100 %
Chemaitilly 2017	8 ans (med)	ND	< 1 Gy à ≥ 20 Gy	< 10 Gy : HR 13,85 (27 % des patientes) ≥ 10 Gy HR : 132 (74 % des patientes)
Reinmuth 2013	10 ans (med)	32,5 Gy (moy) 15-54 Gy	ND	ORa infertilité = 20,24 à ces niveaux de doses
Chiarelli 1999	Âge < 20 ans	ND	ND	IOP significatif à partir de ≥ 35 Gy Hypofertilité OR = 3,39 avec irradiation abd-pelvienne
Thibaud 1998	ICT 10 ans (moy) (3,2-17 ans)	ICT 6 x 2 Gy ou ICT 10 Gy x 1 ou Thoraco-abdo 5 ou 6 x 1 Gy	ND	21/23 patientes

ND : non documenté ; Med = médiane ; Moy : moyenne

TABLEAU 13 : PRÉDICTION DE L'ÂGE DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE EN FONCTION DE LA DURÉE DU TRAITEMENT ET DE LA DOSE DE RADIOTHÉRAPIE (D'APRÈS STROUD JS ET AL 2009)

TABLE 1

Predicted age at ovarian failure with 95% confidence limits for ages at treament from 0 to 30 years and for doses 3, 6, 9, and 12 Gy.

	3Gy			6Gy			9Gy			12Gy		
Age	Low	Mean	High	Low	Mean	High	Low	Mean	High	Low	Mean	High
0	31.2	35.1	39.0	18.7	22.6	26.5	9.8	13.7	17.6	4.0	7.9	11.8
1	31.3	35.2	39.1	19.0	22.9	26.8	10.4	14.3	18.2	4.8	8.7	12.6
2	31.5	35.4	39.3	19.3	23.2	27.1	10.9	14.8	18.7	5.5	9.4	13.3
3	31.6	35.5	39.4	19.7	23.6	27.5	11.5	15.4	19.3	6.2	10.1	14.0
4	31.7	35.6	39.5	20.1	24.0	27.9	12.1	16.0	19.9	6.9	10.8	14.7
5	31.9	35.8	39.7	20.5	24.4	28.3	12.7	16.6	20.5	7.7	11.6	15.5
6	32.1	36.0	39.9	20.9	24.8	28.7	13.3	17.2	21.1	8.4	12.3	16.2
7	32.2	36.1	40.0	21.3	25.2	29.1	13.9	17.8	21.7	9.1	13.0	16.9
8	32.4	36.3	40.2	21.7	25.6	29.5	14.6	18.5	22.4	9.9	13.8	17.7
9	32.6	36.5	40.4	22.1	26.0	29.9	15.2	19.1	23.0	10.6	14.5	18.4
10	32.8	36.7	40.6	22.6	26.5	30.4	15.8	19.7	23.6	11.4	15.3	19.2
11	33.0	36.9	40.8	23.0	26.9	30.8	16.5	20.4	24.3	12.1	16.0	19.9
12	33.2	37.1	41.0	23.5	27.4	31.3	17.1	21.0	24.9	12.9	16.8	20.7
13	33.4	37.3	41.2	23.9	27.8	31.7	17.8	21.7	25.6	13.6	17.5	21.4
14	33.6	37.5	41.4	24.4	28.3	32.2	18.5	22.4	26.3	14.4	18.3	22.2
15	33.9	37.8	41.7	24.9	28.8	32.7	19.1	23.0	26.9	15.1	19.0	22.9
16	34.1	38.0	41.9	25.4	29.3	33.2	19.8	23.7	27.6	15.9	19.8	23.7
17	34.3	38.2	42.1	25.9	29.8	33.7	20.5	24.4	28.3	17.0	20.5	24.4
18	34.6	38.5	42.4	26.4	30.3	34.2	21.2	25.1	29.0	18.0	21.3	25.2
19	34.9	38.8	42.7	27.0	30.9	34.8	21.8	25.7	29.6	19.0	22.0	25.9
20	35.1	39.0	42.9	27.5	31.4	35.3	22.5	26.4	30.3	20.0	22.8	26.7
21	35.4	39.3	43.2	28.0	31.9	35.8	23.2	27.1	31.0	21.0	23.5	27.4
22	35.7	39.6	43.5	28.6	32.5	36.4	23.9	27.8	31.7	22.0	24.3	28.2
23	36.0	39.9	43.8	29.1	33.0	36.9	24.6	28.5	32.4	23.0	25.0	28.9
24	36.3	40.2	44.1	29.7	33.6	37.5	25.3	29.2	33.1	24.0	25.7	29.6
25	36.7	40.6	44.5	30.3	34.2	38.1	25.9	29.8	33.7	25.0	26.5	30.4
26	37.0	40.9	44.8	30.8	34.7	38.6	26.6	30.5	34.4	26.0	27.2	31.1
27	37.3	41.2	45.1	31.4	35.3	39.2	27.3	31.2	35.1	27.0	27.9	31.8
28	37.7	41.6	45.5	32.0	35.9	39.8	28.0	31.9	35.8	28.0	28.7	32.6
29	38.0	41.9	45.8	32.5	36.4	40.3	29.0	32.6	36.5	29.0	29.4	33.3
30	38.3	42.2	46.1	33.1	37.0	40.9	30.0	33.2	37.1	30.0	30.1	34.0

Note: (From Wallace et al. [7]. Rwprinted by permission of the publisher.)

FIGURE 12 : IMPACT OVARIEN DE LA RADIOTHÉRAPIE: DOSE LÉTALE OVOCYTAIRE (GY) EN FONCTION DE L'ÂGE (MAZERON R ET AL 2015)

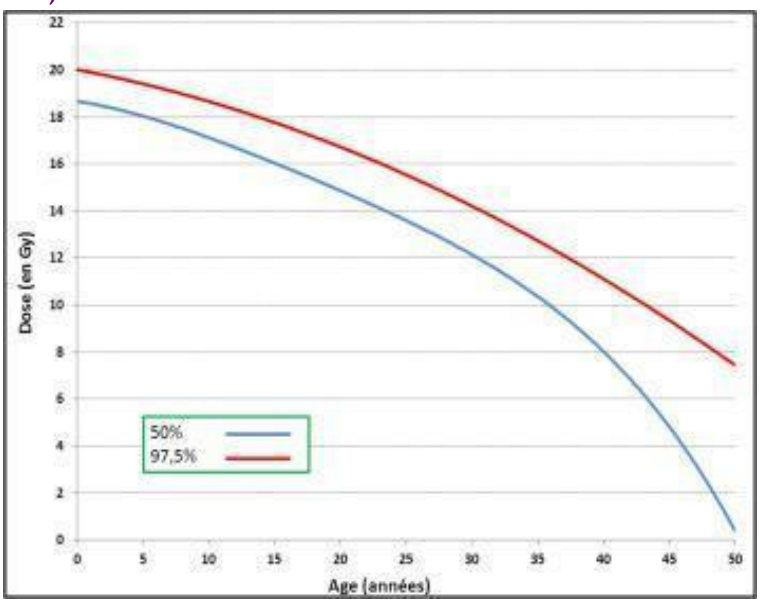
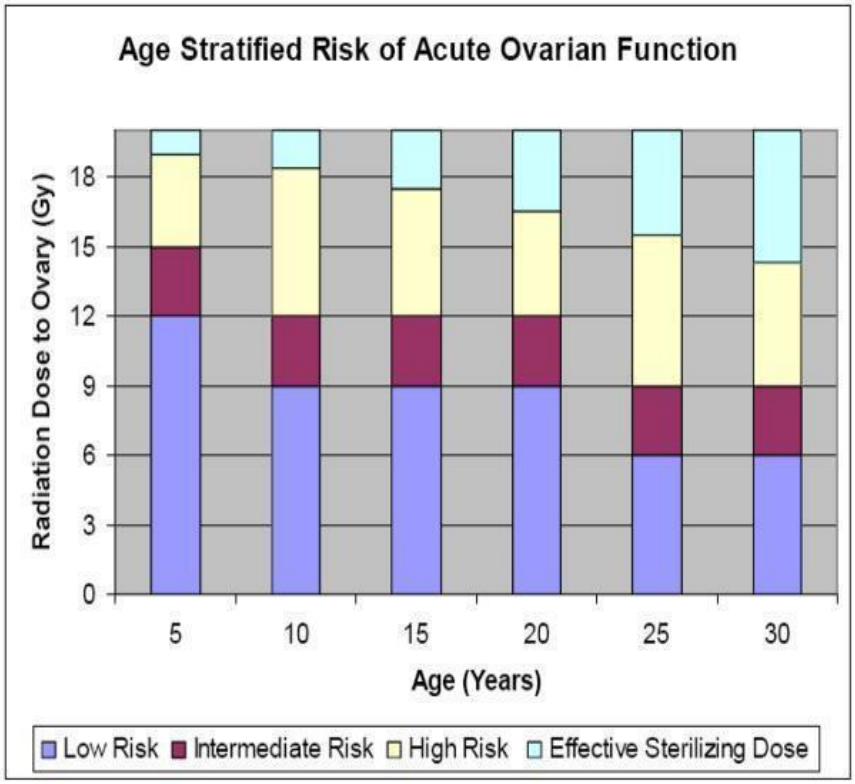


FIGURE 13 : IMPACT DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LA FONCTION OVARIENNE EN FONCTION DE L'ÂGE ET DE LA DOSE DÉLIVRÉE AUX OVAIRES (WO JY, VISWANATHAN AN. 2009)



Impact de la radiothérapie sur l'utérus

Dysfonction utérine

La radiothérapie a des effets délétères directs sur la fonction utérine, indépendants de ses effets ovariens. Les effets aigus et à long terme de la radiothérapie en général sont décrits avec évolution différentielle selon qu'il s'agit d'un tissu à renouvellement rapide ou lent : on observe une phase d'inflammation aiguë pouvant cicatriser ou plus généralement évoluer vers la chronicité et un stade de fibrose active. La fibrose peut être réversible ou évoluer vers une scléroatrophie. Au-delà de 14 Gy, on observe une atrophie endométriale, une fibroatrophie myométriale avec une baisse du volume et de l'élasticité utérines, ainsi qu'une altération vasculaire[46].

L'atteinte utérine dépend de plusieurs facteurs : l'âge de la patiente au moment du traitement et le site de traitement, la dose totale de radiothérapie et le fractionnement de celle-ci, le caractère direct ou diffusé du rayonnement. La plupart des données sont issues d'études évaluant des patientes jeunes traitées par radiothérapie dans l'enfance.

Teh et al. (2014) ont réalisé une revue systématique de la littérature des effets de la radiothérapie pelvienne et de l'irradiation du corps entier sur l'utérus, la fertilité et le devenir des grossesses [**Teh 2014**]. Bien qu'il n'y ait pas de données précises indiquant la dose de radiothérapie au-delà de laquelle une grossesse n'est pas possible, les résultats suggèrent que les patientes recevant une dose de plus de 45 Gy à l'âge adulte et de plus de 25 Gy dans l'enfance présentent un risque en termes de possibilité de mener une grossesse à terme. Il

[46] Letur-Konirsch H., Lefaix JL, Delanian S. Utérus après irradiation. Gyn Obst Fertilité, 2005, (33), n°5 605-9.

semble, à l'inverse des ovaires, que l'utérus des filles pré-pubères soit plus sensible que l'utérus des femmes adultes, avec des doses menaçant sa fonction de l'ordre de 14 à 30 Gy [**Mazeron 2015**].

Une perte d'élasticité et des dommages vasculaires au niveau du corps utérin peuvent apparaître dès 14-15 Gy[47]. Les dommages étant d'autant plus grands que la dose est élevée mais aussi que le volume utérin irradié est important.

L'amélioration des séquelles utérines sous THS est corrélée à la dose reçue : < 30 Gy possible[48], voire sous certaines conditions ; pour une dose supérieure, la résistance au THS peut céder sous thérapeutique antioxydante adaptée[49].

Impact de l'irradiation sur le vagin

L'irradiation vaginale, en particulier par curiethérapie, peut entraîner des synéchies vaginales et une hypofertilité par le biais d'une dyspareunie majeure. Dans une étude rétrospective portant sur 630 patientes traitées par radiochimiothérapie et curiethérapie pour un cancer du col utérin, il a été observé une corrélation entre la dose cumulée reçue au niveau du point de référence recto-vaginal et l'incidence des sténoses vaginales : ce risque était de 20 % pour une dose reçue de 65 Gy, de 27 % pour une dose de 75 Gy et de 34 % pour une dose de 85 Gy. Suite aux résultats de cette étude, les auteurs recommandent de ne pas dépasser une dose cumulée de 65 Gy au niveau du point de référence recto-vaginal en cas d'irradiation fractionnée afin de diminuer le risque de sténose vaginale [Kirchheiner K., Radiother Oncol 2016;118(1): 160-6].

Conséquences fonctionnelles en cas de grossesse

Les lésions post-radiques peuvent interférer avec l'implantation embryonnaire et entraîner des complications obstétricales à type de fausse-couche, d'accouchement prématuré ou de retard de croissance intra-utérin. Dans une des plus larges cohortes de survivants de cancer pendant l'enfance, Signorello et al. (2006) ont étudié le risque d'accouchement prématuré après radiothérapie [**Signorello 2006**]. Les patientes ayant reçu un minimum de 5 Gy sur l'utérus avaient un risque significativement élevé d'accouchement prématuré (50,0 % *vs* 19,6 %; OR = 3,5) et de faible poids de naissance (< 2,5 kg) (36,2 % versus 7,6 % ; OR = 6,8) par comparaison à des patientes n'ayant pas eu d'irradiation. Ces risques augmentent avec la dose délivrée, avec des seuils de 5 Gy pour la prématurité et 25 Gy pour le petit poids de naissance.

Van de Loo et al. (2019) ont étudié 55 survivantes de cancer dans l'enfance (SCE) exposées à la radiothérapie (RT), appariées par âge et parité à des survivantes de cancer dans l'enfance non irradiées (n = 110) et à des femmes contrôles issues de la population générale (n = 110). Chez les patientes nulligestes, le volume utérin médian était de 41,4 (18,6–52,8) mL chez les SCE exposées, 48,1 (35,7–61,8) mL pour les SCE non exposées à la RT et 61,3 (49,1–75,5) mL pour les femmes témoins, issues de la population générale. Les SCE exposées à la RT avaient un risque augmenté de volume utérin réduit (< 44,3 mL) comparé à la population

[47] Critchley HO. Factors of importance for implantation and problems after treatment for childhood cancer. Med Pediatr Oncol. 1999 Jul;33(1):9-14.

[48] Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus -- review of the effects of treatment of childhood cancer. Hum Fertil (Camb). 2002 May;5(2):61-6.

[49] Letur-Könirsch H., Guis F., Delanian S : Uterine restoration by reduction sequelae regression with combined pentoxiffyline-tocophérol : a phase II study. Fertil. Steril., 2002, 77, 1219-26.

témoin (OR 5,31 ; 95 % IC [1,98–14,23]). Parmi les patientes gravides, les SCE exposées à la RT avaient un risque augmenté de complications obstétricales, d'accouchement prématuré et de petits poids de naissance par rapport à la population contrôle (OR 12,70 [2,55–63,40], OR 9,74 [1,49–63,60], and OR 15,66 [1,43–171,35], respectivement). Comparés avec les SCE non exposées à la RT, les SCE exposées à la RT avaient un risque augmenté d'accouchement d'enfants de petits poids de naissance (OR 6,86 [1,08–43,75]) [**van de Loo 2019**].

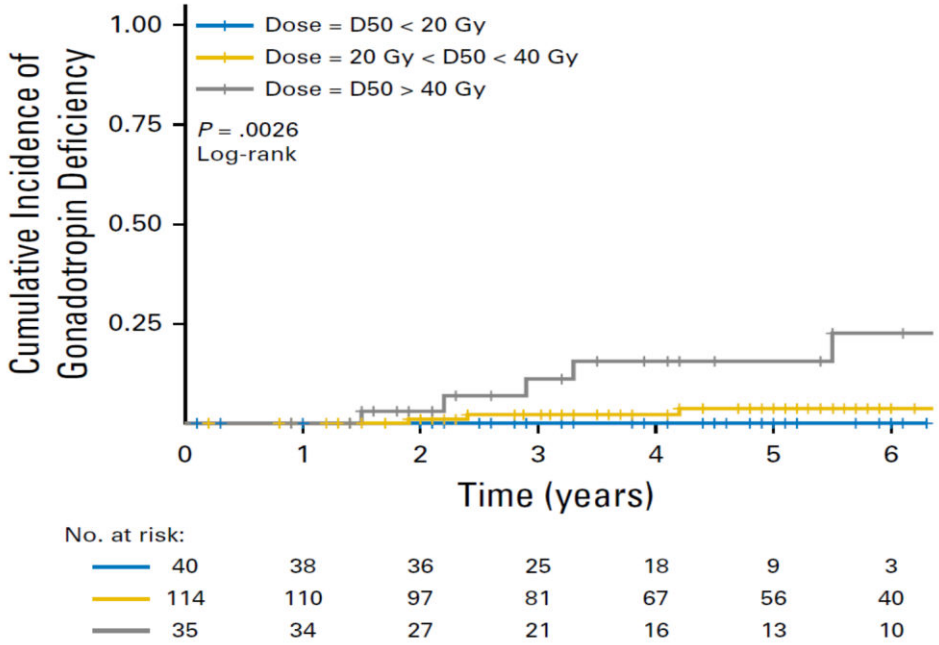
La croissance utérine est résistante au traitement hormonal de substitution chez les patientes pré-pubères ayant reçu une radiothérapie abdominale, pelvienne ou corporelle totale. En revanche, les femmes traitées par radiothérapie après la puberté peuvent bénéficier d'un traitement hormonal de substitution, avec une augmentation du volume et une amélioration de la fonction utérine [**Griffiths 2020**].
La radiothérapie utérine peut affecter l'implantation embryonnaire. La radiothérapie par modulation d'intensité peut contribuer à améliorer une stratégie de préservation de la fertilité dans la prise en charge globale des patientes jeunes [**Azais 2018**].

Impact de l'irradiation corporelle totale sur l'utérus
Une irradiation corporelle totale (ICT) de 12 Gy avant greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a des conséquences délétères sur l'utérus : le volume utérin à l'âge adulte sera d'autant plus réduit que la greffe de CSH a été réalisée tôt dans l'enfance [**Beneventi 2015**]. Cependant, ces données sont issues d'études de cohortes de petite taille ou de cohortes très hétérogènes (pathologies motivant l'allogreffe très diverses, traitements de conditionnement avant greffe non homogènes), ce qui en rend l'interprétation difficile.
Il existe peu d'études concernant l'impact des différents régimes de conditionnement pré-greffes sur l'utérus. Les cohortes étudiées sont de petites tailles et il est souvent difficile de faire la part des choses entre l'effet de l'irradiation et la carence en œstrogènes souvent associée du fait de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). L'étude de Bath et al. (1999) n'incluait que 8 jeunes adolescentes ayant eu une ICT de 14,4 Gy [**Bath 1999**] et celle de Holm et al. (1999) comprenait 12 adolescentes traitées par ICT dans l'enfance [**Holm 1999**]. L'étude de Larsen et al. (2004) s'intéressait à des patientes traitées pour des cancers très divers, et seulement 10 femmes étudiées avaient été traitées par ICT [**Larsen 2004**]. La plus grosse étude est celle de Beneventi et al. qui portait sur 127 femmes [**Beneventi 2015**]. Cette étude rapportait une diminution du volume utérin de 81,9 % ; 95 % IC [71,8–87,8]) après ICT et de 67,4 % ; 95 % IC [58,5–75,6]) après conditionnement par Busulfan. Cette étude est la seule à évoquer un possible impact délétère des agents alkylants à forte dose sur le volume utérin. Cependant, l'évaluation du volume utérin a été réalisée par échographie par voie abdominale, ce qui est un biais méthodologique devant faire considérer avec prudence l'interprétation des résultats.

Impact de l'irradiation sur l'hypothalamus et l'hypophyse
En cas d'irradiation cérébrale, l'incidence d'un déficit hormonal d'origine centrale varie en fonction de la dose médiane reçue au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Dans une étude multicentrique rétrospective portant sur 189 enfants et adultes jeunes âgés de moins de 26 ans traités par radiothérapie pour une tumeur cérébrale, il a était observé qu'aucun patient n'avait présenté de déficit en sécrétion de GnRH à 5 ans pour des doses inférieures ou égale à 20 Gy en fractionnement classique, que 2,9 % des patients ont développé un déficit en sécrétion de GnRH pour des doses comprises entre 20 et 40 Gy et que 14 % des patients ont

développé un déficit en sécrétion de GnRH pour des doses supérieures ou égales à 40 Gy [**Vatner 2018**].

FIGURE 14 : INCIDENCE CUMULÉE DU DÉFICIT EN HORMONE GONADOTROPE EN FONCTION DU TEMPS ET DE LA DOSE REÇUE AU NIVEAU HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE [VATNER 2018]



Synthèse Q1 – « Effets des traitements - Ovaires, utérus et radiothérapie»

Conclusions des données de la littérature

- Le groupe de travail rappelle qu'une irradiation cérébrale peut léser l'axe hypothalamo-hypophysaire mais ne réduit pas le stock ovocytaire ovarien qui demeure intact.

- Aucune étude n'a évalué la toxicité sur les ovaires d'une dose d'irradiation inférieure ou égale à 3 Gy. Il a été estimé qu'il y avait un risque d'IOP de 97,5 % en cas de dose délivrée aux ovaires de 20,3 Gy à la naissance, de 18,4 Gy à l'âge de 10 ans, de 16,5 Gy à l'âge de 20 ans et de 14,3 Gy à l'âge de 30 ans. Il y avait un risque d'IOP dans les 5 ans en cas de dose délivrée aux ovaires supérieure à 15 Gy en cas d'irradiation à l'âge de 5 ans, ou en cas de dose supérieure à 12 Gy en cas d'irradiation entre l'âge de 10 ans et 20 ans ou en cas de dose supérieure à 9 Gy en cas d'irradiation au-delà de l'âge de 25 ans (NP 4).

En cas de radiothérapie localisée, une dosimétrie ovarienne avant la mise en route d'une radiothérapie permet d'apprécier la dose exacte reçue aux ovaires, ce qui permet d'évaluer la toxicité avant la mise en route d'une radiothérapie, pour déterminer les indications de préservation de la fertilité.

- La radiothérapie pelvienne a un impact délétère sur l'utérus en entraînant une fibrose du myomètre et une diminution du volume utérin. Les effets seront augmentés avec la dose d'irradiation et seront plus importants en cas de radiothérapie dans l'enfance (NP 3).

- Une irradiation corporelle totale a un impact délétère à la fois sur la réserve ovarienne et sur le volume utérin, en particulier si l'irradiation a lieu avant la puberté (NP 3).

- Un antécédent de radiothérapie pelvienne ou d'irradiation corporelle totale augmente les risques obstétricaux (fausse-couche, prématurité, petit poids de naissance) (NP 2).

Recommandations du groupe de travail

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).

4.2 Q2 – Groupe FEMME : Quels sont les traitements médicaux ou chirurgicaux permettant de réduire le risque d'infertilité ?

4.2.1. Traitements médicaux - agonistes de la GnRH

Analyse des données de la littérature

Analyse critique des méta-analyses récentes (NP 1)

Dans la méta-analyse de Senra et al. (2018) [**Senra 2018**], 13 études randomisées agonistes GnRH *vs* placebo de femmes traitées pour cancer du sein (n = 10) et lymphome (n = 3) ont été inclues [**Waxman 1987, Giuseppe 2007, Badawy 2009, Sverrisdottir 2009, Gerber 2011, Munster 2012, Elgindy 2013, Song 2013, Karimi-Zarchi 2014, Lambertini 2015, Moore 2015, Demeestere 2016, Leonard 2017**] : 9 études avaient comme critère de jugement principal le retour des règles après chimiothérapie et 4 études la survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP, définie par une aménorrhée avec FSH élevée). La survenue d'une grossesse spontanée était un critère de jugement secondaire de ces études. Au total, 1 208 femmes ont été incluses, 609 dans le groupe agonistes GnRH et 599 dans le groupe témoin. L'âge des femmes allait de 18 à 53 ans. Cette étude a retrouvé une diminution significative du risque d'aménorrhée post-chimiothérapie dans le groupe traité (RR = 0,60 ; 95 % IC [0,45-0,79] ; p = 0,0004). Cependant, le bénéfice des agonistes sur l'aménorrhée n'était significatif que pour les cancers du sein (RR = 0,57 ; 95 % IC [0,43-0,77] ; p = 0,0002) et pas pour les lymphomes (RR = 0,70 ; 95 % IC [0,2-2,47]; p = 0,58). Dans le cancer du sein, le bénéfice était le même, quel que soit le statut hormonal de la tumeur. Sur le risque d'aménorrhée, le bénéfice des agonistes était supérieur en cas de chimiothérapie de faible toxicité.
Le taux de grossesse spontanée était significativement plus élevé dans le groupe traité par agonistes (RR = 1,43 ; 95 % IC [1,01-2,90] ; p = 0,04), mais le bénéfice n'était significatif que chez les femmes traitées pour cancer du sein (RR = 1,78 ; 95 % IC [1,09-2,90] ; p = 0,02), et pas chez les femmes traitées pour lymphome (RR = 1,13, 95 % IC, 0,66-1,93 ; p = 0,66). Seule l'étude de Moore et al. [**Moore 2015**] rapportait le nombre de femmes traitées pour un cancer du sein ayant un projet parental (25 dans le groupe traité *vs* 18 dans le groupe témoin) : en tenant compte de ces dénominateurs, Oktay et al. (2015) ont montré que le bénéfice des agonistes concernant les taux de grossesse spontanées n'était plus significatif (RR = 1,29 ; 95 % IC [0,99-1,69] ; (p = 0,188) [**Oktay 2015**].

Les résultats s'appuient sur des preuves de faible qualité (biais de publication, essais critiquables, critère de jugement secondaire intermédiaire, hétérogénéité dans les modalités du traitement et dans la durée de suivi). Le faible nombre d'évènements pour le critère de jugement « taux de naissances » et le faible effectif dans les études sur les lymphomes induit une imprécision à l'interprétation des résultats. En termes de pertinence clinique, les études ne disposent jamais de description des cycles ni du taux de FSH avant chimiothérapie. Il y un biais majeur dans l'âge d'inclusion avec des femmes ayant dépassé l'âge de procréer ou d'avoir leurs règles (inclusion jusqu'à 53 ans !). À part dans une étude, il n'y a pas de connaissance du dénominateur, c'est-à-dire du nombre de femmes ayant procréé sur le nombre de femmes ayant eu un projet d'enfants après cancer. Ces raisons justifient de rétrograder le niveau de preuve de le méta-analyse de [**Senra 2018**] en NP2.

La méta-analyse de Chen et al. [**Chen 2019**] a inclus 12 études randomisées de 1369 femmes âgées entre 12 et 51,1 ans et traitées pour un cancer du sein, un lymphome de Hodgkin ou un tumeur de l'ovaire [**Waxman 1987, Gilani 2007, Giuseppe 2007, Badawy 2009, Gerber 2011, Munster 2012, Elgindy 2013, Song 2013, Karimi-Zarchi 2014, Lambertini 2015, Moore 2015, Leonard 2017**]. Si des études anciennes randomisées avec des faibles effectifs ont été incluses [**Waxman 1987, Gilani 2007, Giuseppe 2007**], il faut noter que cette méta-analyse n'a pas inclus l'étude randomisée de Demeestere et al. qui étudiait la survenue d'une grossesse et les marqueurs de la réserve ovarienne à 5 ans [**Demeestere 2016**].

- Sur l'analyse en sous-groupe de 5 essais comprenant 460 femmes [**Gilani 2007, Badawy 2009, Elgindy 2013, Karimi-Zarchi 2014, Lambertini 2015**], en cas de traitement par agonistes de la LH-RH pendant la chimiothérapie, 74,5 % des femmes (178/239) avaient un maintien ou retour des règles dans les 12 mois après chimiothérapie *vs* 50 % dans le groupe contrôle (110/221) (RR = 1,60 ; 95 % IC [1,14–2,24]), avec une grande hétérogénéité entre les essais inclus I^2 : 79 %. Après 12 mois, une analyse en sous groupe de 8 études [**Waxman 1987, Giuseppe 2007, Gerber 2011, Munster 2012, Elgindy 2013, Song 2013, Lambertini 2015, Leonard 2017**] ne montrait plus de différence statistiquement significative concernant le maintien ou le retour des menstruations entre les deux groupes avec 72,9 % des femmes étudiées (326/447) *vs* 65,4 % dans le groupe contrôle (276/442 femmes) (RR = 1,08 ; 95 % IC [0,95–1,22], avec une grande hétérogénéité entre les essais inclus I^2: 56 %.

- Sur l'analyse en sous-groupe de 4 études [**Song 2013, Lambertini 2015, Moore 2015, Leonard 2017**] comprenant 780 femmes, le taux d'IOP était significativement plus bas dans le groupe de femmes traitées par agonistes de la GnRH *vs* le groupe contrôle : 10,7 % (43/401 femmes) *vs* 25,3 % (96/379 femmes) (RR = 0,44 ; 95 % IC [0,31 – 0,61], avec une hétérogénéité entre les essais inclus I^2 de 0 %).

- Sur l'analyse en sous-groupe de 7 études [**Waxman 1987, Giuseppe 2007, Gerber 2011, Munster 2012, Elgindy 2013, Lambertini 2015, Moore 2015**] comprenant 703 femmes, le taux de grossesse n'était pas significativement plus élevé dans le groupe de femmes traitées par agonistes de la GnRH *vs* le groupe contrôle : 9 % (32/356 femmes) *vs* 6,3 % (22/347 femmes) (RR = 1,59 ; 95 % [IC 0,93 – 2,70] ; p = 0,09, avec une hétérogénéité entre les essais inclus I^2 de 0 %). L'interprétation des taux de grossesse est sujette à discussion dans la mesure où le nombre de femmes souhaitant concevoir n'était pas connu.
  *À noter que cette analyse en sous-groupe a inclus des études anciennes avec de petits effectifs (8 femmes traitées vs 10 témoins [**Waxman 1987**] ; 14 femmes comparées à 15 témoins [**Giuseppe 2007**]), alors que la méthodologie initiale prévoyait d'inclure des études issues d'une recherche bibliographique commençant à partir de 2011.*

La méta-analyse de Lambertini et al. [**Lambertini 2018b**] a inclus 5 études randomisées évaluant 873 femmes avec des âges d'inclusion pouvant aller jusqu'à 45 à 49 ans [**Del Mastro 2011, Gerber 2011, Munster 2012, Lambertini 2015, Moore 2015, Leonard 2017**]. Cette méta-analyse rapportait une différence statistiquement significative concernant les risques d'IOP : 14,1 % dans le groupe agonistes GnRH *vs* 30,9 % dans le groupe non traité avec des agonistes de la GnRH (OR = 0,38 ; 95 % IC [0,26–0,57] ; p < 0,01) et le taux de grossesse

(10,3 % *vs* 20 % dans le groupe contrôle), sans différence sur le risque de récidive (OR = 1,01 ; 95 % IC [0,72-1,42] ; p = 0,999) ni sur le taux de survie (OR = 0,67 ; 95 % IC [0,42-1,06] ; p = 0,083).

Analyse critique des études randomisées récentes (NP 1)
Le Tableau 14 résume les études randomisées publiées depuis 5 ans.

L'étude randomisée de Moore et al. a inclus 257 femmes entre 18 et 49 ans traitées pour un cancer du sein, avec une analyse finale de 218 femmes [**Moore 2015**]. Le critère de jugement principal était la survenue d'une IOP à 2 ans définie par une aménorrhée avec un taux de FSH élevé. Sur ce critère, 135 femmes ont pu être évaluées et cette étude montrait un taux d'IOP significativement diminué chez les femmes traitées par goséréline (8 % *vs* 22 % dans le groupe non traité (OR = 0,30 ; 95 % IC [0,09–0,97] ; p = 0,04). Dans les critères de jugement secondaires, cette étude a aussi rapporté plus de grossesses dans le groupe agonistes de la GnRH (21 % avec 22 grossesses sur 105 femmes, *vs* 11 %, avec 12 grossesses / 113 femmes, p = 0, 03). Le « dénominateur » représentait toutes les femmes qui étaient encore dans l'étude 4,1 ans après la randomisation, indépendamment d'un projet parental futur. *Ce résultat est à considérer avec prudence compte tenu de la méthodologie statistique qui n'a pas pris en compte le nombre de grossesses sur le nombre de femmes qui ont essayé d'avoir un enfant. En faisant l'analyse statistique du nombre de grossesses sur le nombre de femmes qui ont essayé d'avoir une grossesse (22 femmes sur 25 dans le groupe analogue de la GnRH vs 12 femmes sur 18 dans le groupe contrôle), Oktay et al. n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes (p = 0,188) [**Oktay 2015**].*

L'étude randomisée de Demeestere et al. a inclus 129 femmes jeunes (26,2 ans +/- 0,64) traitées pour un lymphome [**Demeestere 2016**] (NP 1). Le critère de jugement principal était la survenue d'une IOP définie par au moins un taux de FSH > 40 UI/L au cours du suivi à long terme. Avec une durée de suivi d'un peu plus de 5 ans, il n'a pas été observé d'effet bénéfique significatif des agonistes de GnRH sur les taux d'insuffisance ovarienne prématurée (26 % dans le groupe agonistes GnRH *vs* 26,6 %), ni sur les marqueurs de la réserve ovarienne (taux d'AMH, compte des follicules antraux), ni sur les taux de grossesse spontanée (53,1 % dans le groupe agonistes GnRH *vs* 42,8 %, NS).
Le principal biais de cette étude sont les perdues de vue. L'évaluation de la survenue de grossesses spontanées concerne cependant un petit nombre de femmes (17 femmes sur 32 dans le groupe agonistes GnRH et 15 femmes sur 35 dans le groupe témoin) sans que l'on connaisse le nombre de femmes qui avaient un désir d'enfant.

L'étude randomisée PROMISE–GIM6 de Lambertini et al. [**Lambertini 2015**] a inclus 281 femmes traitées pour un cancer du sein et d'âge médian de 39 ans [24–45 ans] avec une durée médiane de suivi de 7,3 ans. Par rapport au groupe contrôle (n = 133), le retour des menstruations à 5 ans post-traitement était identique chez les femmes traitées par triptoreline (n = 148) : 72,6 % *vs* 64 % (HR = 1,28 ; 95 % IC [0,98-1,68]. Il n'y avait pas non plus de différence statistique concernant le taux de grossesses cumulé sur 5 ans : 2,1 % *vs* 1,6 % dans le groupe contrôle. Cependant, le nombre de grossesses était faible (respectivement 8 et 3) et beaucoup de femmes incluses étaient trop âgées pour étudier leur fertilité spontanée. À 5 ans, les taux de survie sans récidive étaient similaires (80,5 % *vs* 83,7 %).

L'étude randomisée OPTION de Leonard et al. [**Leonard 2017**] a inclus 227 femmes traitées pour un cancer du sein et d'âge médian de 37,9 ans [25,9–50] dans le groupe traité par goséréline (n = 103) et de 38,8 ans [24,8, 51,1] dans le groupe témoin (n = 118). Le critère de jugement principal était la survenue d'une IOP définie par une aménorrhée survenue entre 12 et 24 mois après randomisation associée à une FSH élevée. La prévalence d'une aménorrhée entre 12 et 24 mois associée à une FSH > 25 UI/L était significativement inférieure dans le groupe traité par agonistes GnRH (18,5 %) *vs* 34,8 % dans le groupe témoin (p = 0,048). Cet effet protecteur sur la survenue d'une IOP était surtout significatif chez les femmes de moins de 40 ans (2,6 % *vs* 20,0 %, p = 0,038) et n'était plus significatif après 40 ans (42,3 % *vs* 47,2 %, p = 0,798). La diminution des taux d'AMH était similaire entre les 2 groupes (7 % dans le groupe agonistes *vs* 5 % de diminution par rapport aux taux d'AMH avant chimiothérapie) tandis que le taux de FSH était significativement plus bas entre 12 et 24 mois dans le groupe traité. Dans cette étude, 9 grossesses ont été rapportées dans les 5 ans post-randomisation dans le groupe agonistes *vs* 6 grossesses dans le groupe témoin.

L'étude randomisée de Karimi-Zarchi et al. [**Karimi-Zarchi 2014**] a inclus 42 femmes avec comme critère de jugement principal le retour des règles à 6 mois post-chimiothérapie. L'âge moyen des femmes était de 37±5 ans. Le retour des règles à 6 mois était significativement plus élevé dans le groupe agonistes GnRH 19 (90,5 %) *vs* 4 (19 %) dans le groupe témoin (p non précisé) mais sans différence dans le sous-groupe des femmes de moins de 35 ans.

Lambertini et al. [**Lambertini 2018a**] a rapporté une étude de cohorte de 131 femmes d'âge médian de 38,9 ans prises en charge pour un cancer du sein dans le cadre de l'étude PREFER qui avait pour objectif d'étudier les choix et préférences des femmes au sujet de la préservation de leur fertilité. Entre 41 et 45 ans, seuls les agonistes de la GnRH étaient proposés. Avant 40 ans, il était proposé un traitement par agonistes de la GnRH en association avec une technique de préservation de la fertilité. Après information sur les différentes stratégies de préservation de la fertilité, 91,6 % (n = 120) des femmes ont choisi de bénéficier d'un traitement par agonistes de la GnRH. Seulement 12 % des femmes de moins de 40 ans (n = 11) ont bénéficié d'une stratégie complémentaire de préservation de la réserve ovarienne (NP 3). Selon l'information reçue sur les bénéfices des agonistes de la GnRH, les femmes préfèrent un traitement médical préventif à une stratégie plus invasive de préservation de la fertilité.

TABLEAU 14 : RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES RANDOMISÉES DEPUIS 2014 S'INTÉRESSANT À L'EFFET DES AGONISTES DE LA GNRH EN CO-TRAITEMENT DES CHIMIOTHÉRAPIES POUR PRÉSERVER LA FONCTION OVARIENNE ET REPRODUCTRICE

Étude randomisée agonistes GnRH *vs* placebo	Type de cancer	Trt agonistes (n étudiées) + âge médian	Témoin (n)	Critère de jugement principal	Durée de suivi moyenne	Résultats
Demeestere et al. 2016	Lymphome	N = 32 25, 8 ans +/- 1	N = 35 26,5 +/- 0,8	IOP = FSH > 40 UI à 2 ans	5,33	Pas de différence concernant les marqueurs de réserve ovarienne (AMH, FSH) à 5 ans ni sur les taux de grossesses. 17 (53,1 %) *vs* 15 (42,8 %), NS
Moore et al. 2016	Cancer du sein	105 38,7 ans	113 37,6 ans	IOP = Aménorrhée depuis 6 mois	4,1	IOP : 8 % *vs* 22 % (OR = 0,30, 95 % IC, 0,09 – 0,97, p = 0,04)

Étude POEMS		[25,1–49,9]	[26,1 – 48,-]	+ FSH élevée à 2 ans		Augmentation des taux de grossesse spontanée 22 (21 %) *vs* 12 (11 %), p = 0,03
Leonard et al. 2017 Étude OPTION	Cancer du sein	95 37,9 ans [25,9–50 ans]	107 38,8 ans [24,8, 51,1]	IOP = Aménorrhée à 12 ou 24 mois + FSH > 25 UI/L	5 ans	Moins d'IOP à 12-24 mois chez les femmes traitées avant 40 ans (2,6 % *vs* 20,0 %, p = 0,038) Taux de grossesse : pas de différence (9 *vs* 6 grossesses
Lambertini et al. 2015 Étude PROMISE-GIM6	Cancer du sein	148 39 ans [24–45 ans]	133 39 ans [25 – 45]	Délai de retour des menstruations Et taux cumulatif de retour/ maintien des menstruations sur 5 ans	7,3 [6,3-8,2]	Pas de différence sur le taux de maintien ou retour des règles à 5 ans 72,6 % *vs* 64 % Taux de grossesse : pas de différence à 5 ans (8 (5 %) *vs* 3 (2 %)
Karimi-Zarchi et al. 2014	Cancer du sein	21 37 ans [25–45 ans]	21 37 ans [25 – 45 ans]	Retour des règles à 6 mois post-chimiothérapie	6 mois	Retour des règles à 6 mois significativement plus élevé dans le groupe agonistes 19 (90,5 %) *vs* 4 (19 %) mais pas de différence dans le groupe < 35 ans

Synthèse Q2 – « Traitements médicaux - agonistes de la GnRH »

Conclusions des données de la littérature

La co-prescription d'agonistes de la GnRH associée à une chimiothérapie pour cancer du sein n'a pas d'impact négatif sur l'histoire naturelle du cancer du sein (NP 1).

L'administration d'agonistes de la GnRH concomitante à une chimiothérapie a un effet bénéfique sur le retour des règles à 6-12 mois après chimiothérapie (NP 1).

À plus de 12 mois de la chimiothérapie, le taux de maintien ou de retour des menstruations est identique entre les femmes traitées par agonistes de la GnRH pendant la chimiothérapie et le groupe non traité (NP 1).

Les agonistes de la GnRH, administrés en même temps qu'une chimiothérapie, n'ont pas montré de bénéfice à 5 ans sur les marqueurs indirects de la réserve ovarienne comme le taux d'AMH et de FSH (NP 1).

À ce jour, une seule étude randomisée [**Moore 2015**] a rapporté des taux de grossesse plus élevés en cas de co-traitement par agonistes de la GnRH dans le cancer du sein (NP 1). Cette étude est critiquable du fait de l'âge d'inclusion des femmes (jusqu'à 49 ans) et de l'absence d'ajustement statistique sur les femmes qui voulaient des enfants. Aucune autre étude randomisée n'a montré de bénéfice en terme de chances de grossesse [**Lambertini 2015, Demeestere 2016, Leonard 2017**]. La méta-analyse de Senra et al. (2018) portant sur 13 études randomisées a montré une augmentation des chances de grossesse spontanée quand les agonistes de la GnRH étaient administrés dans le cadre d'un traitement pour cancer du

sein [**Senra 2018**]. Cette méta-analyse a aussi été critiquée et le bénéfice des agonistes de la GnRH n'a pas été montré dans les lymphomes (NP 2).

En conclusion, le seul effet bénéfique démontré des agonistes de la GnRH est un bénéfice sur l'incidence de la reprise des cycles au cours de la première année post-chimiothérapie dans le sous-groupe de femmes jeunes avec cancer du sein, alors qu'elles n'auront pas encore à ce moment de leur prise en charge l'autorisation pour une grossesse. En revanche, les effets bénéfiques sur la fertilité à long terme ne sont pas objectivables en raison de l'absence de données suffisantes qui pourraient renseigner sur le nombre de femmes ayant conçu dans une population de femmes souhaitant concevoir.

Discussion – avis d'experts

Les experts reconnaissent que les agonistes de la GnRH peuvent être prescrits dans le but d'induire une aménorrhée thérapeutique en cas de chimiothérapie thrombopéniante et/ou pour obtenir un effet contraceptif par voie parentérale au long cours et/ou dans certains cancers du sein pour diminuer les risques de récidive et améliorer les chances de survie. Cependant, les données de la littérature ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique à long terme des agonistes de la GnRH sur la réserve ovarienne et sur la fertilité. De plus, les experts rappellent que les agonistes de GnRH peuvent avoir des effets secondaires du fait de l'hypooestrogénie induite (bouffées de chaleur, asthénie, troubles de la libido, sécheresse vaginale etc. …).
Les agonistes de la GnRH ne devraient pas être considérés comme une stratégie de préservation de la fertilité.

Ne pas informer la femme sur la possibilité de proposer des techniques alternatives aux agonistes de la GnRH pour préserver la fertilité peut être considéré comme une perte de chance pour la patiente.

Les études qui s'intéresseraient aux bénéfices des agonistes de la GnRH pendant la chimiothérapie du cancer du sein devraient prendre en compte le taux de naissances vivantes comme critère de jugement principal et inclure des femmes âgées de moins de 40 ans et ayant un désir d'enfant. Ainsi, une étude randomisée prenant en compte ces critères serait indispensable pour conclure.

Recommandations du groupe de travail

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).

4.2.2. Traitements chirurgicaux visant à préserver la fertilité féminine

En cas de cancer gynécologique, des traitements chirurgicaux préservant la fertilité sont possibles chez les femmes en âge de procréer qui désirent préserver leur fertilité. Concernant la chirurgie conservatrice pour préservation de la fertilité, ces recommandations ne reprendront pas les pathologies faisant déjà l'objet de recommandations pour la pratique clinique : prise en charge des cancers de l'ovaire (référentiel INCa[50]), tumeurs frontières de l'ovaire (tumeurs borderlines de l'ovaire : référentiels TMRG 2020[51] et CNGOF 2020[52]), cancer de l'endomètre (référentiel INCa[41]), tumeurs trophoblastiques gestationnelles (référentiel CNGOF 2020[43]).

Pour les autres localisations gynécologiques spécifiques comme le cancer du col de l'utérus, le groupe de travail a jugé que des recommandations de bonne pratique clinique par pathologie seraient utiles dans l'avenir dans le cadre d'un groupe de travail mobilisant des experts dédiés.

4.2.2.1. Transposition ovarienne

Analyse des données

L'étude de Mossa et al. [**Mossa 2015**] retrouve une association significative entre la transposition ovarienne et la préservation de la fonction ovarienne, avec un faible risque de complications. Cette revue systématique de la littérature porte sur 32 études observationnelles prospectives ou rétrospectives internationales, publiées entre janvier 2000 et avril 2015, et a évalué la réalisation d'une transposition ovarienne dans le cadre de cancers nécessitant une radiothérapie pelvienne. Elle a inclus 1 189 femmes de moins de 40 ans avec une hétérogénéité de sélection des patientes entre les études car les critères de réalisation d'une transposition ovarienne n'étaient pas bien définis et donc variables selon les études. L'âge médian au moment de la transposition ovarienne était de 32,5 ans (1,2-38 ans) et le suivi médian de 48 mois (28 mois-16 ans). La proportion de femmes ayant une fonction ovarienne préservée était de 70 %. Cependant, la fonction ovarienne a été évaluée par la symptomatologie des femmes et/ou une échographie pelvienne avec compte des follicules antraux et/ou des dosages de FSH et/ou d'estradiol ; il n'y avait donc pas de critère de jugement bien défini et semblable pour la préservation de la fonction ovarienne entre les différentes études. Par ailleurs, 86 % des femmes n'ont pas développé de kystes ovariens et 98-99 % n'ont pas développé de métastases ovariennes [**Mossa 2015**] (NP 2).

Dans une revue systématique de la littérature de 55 études observationnelles prospectives ou rétrospectives internationales évaluant la réalisation d'une transposition ovarienne dans le cadre de cancers pelviens, Moawad et al. rapportaient également que la transposition ovarienne est une procédure sûre mais sous-utilisée pour la préservation de la fertilité et de la fonction ovarienne chez les femmes. Cependant, il n'a pas été réalisé de méta analyse et aucune étude comparative n'a été réalisée, ce qui limite la validité des résultats. Il existe une hétérogénéité de sélection des patientes entre les études, les critères de réalisation d'une transposition ovarienne étant variables selon les études avec différentes techniques de

[50] https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-gynecologiques#toc-recommandations-de-prise-en-charge-sp-cialis-e
[51] https://www.ovaire-rare.org/Default.aspx
[52] http://www.cngof.fr/component/rsfiles/telechargement-fichier/fichiers?path=Clinique %252FRPC %252FRPC %2BCOLLEGE %252F2020 %252FRPC-CNGOF-tumeurs-frontieres-ovaire.pdf&Itemid=814

transposition ovarienne et différents traitements adjuvants associés. La proportion de femmes ayant une fonction ovarienne préservée variait entre 60 et 90 % et selon le traitement adjuvant reçu. Il existait très peu de données sur la préservation de la fertilité après une transposition ovarienne. Il a été décrit des grossesses spontanées ainsi que des grossesses issues de FIV (stimulation ovarienne et ponction d'ovocytes sur ovaires transposés). Il a également été décrit la possibilité de préserver des ovocytes et/ou des embryons suite à une stimulation ovarienne avant de réaliser la transposition ovarienne, afin d'optimiser les chances de préserver la fertilité. Les complications graves suite à une transposition ovarienne sont rares : deux cas de torsion d'annexe, quelques rares cas de métastases ovariennes ou sur les sites de trocart abdominal ainsi que des douleurs pelviennes chroniques ont été décrits [**Moawad 2017**] (NP 2).

Dans une méta-analyse de 24 études observationnelles prospectives ou rétrospectives internationales publiées entre janvier 1980 et décembre 2013 évaluant la réalisation d'une transposition ovarienne (quel que soit le traitement adjuvant) dans le cadre de cancers gynécologiques, Gubbala et al. [**Gubbala 2014**], retrouvaient une association significative entre la réalisation d'une transposition ovarienne et la préservation de la fonction ovarienne, avec des risques négligeables de métastases ovariennes mais une survenue fréquente de kystes ovariens fonctionnels. Au total, 892 femmes ayant un cancer gynécologique avec une indication potentielle de radiothérapie associée à la chirurgie ont été étudiées : 892 femmes ont bénéficié d'une transposition ovarienne lors de leur chirurgie initiale ; 143 ont reçu une curiethérapie complémentaire, 321 de la radiothérapie pelvienne externe ± curiethérapie et 428 n'ont pas eu de traitement adjuvant. Il existait ainsi une hétérogénéité des patientes étudiées, avec une hétérogénéité quant aux critères de réalisation d'une transposition ovarienne. Par ailleurs, il n'y avait pas de critère de jugement bien défini pour étudier la fonction ovarienne, évaluée par la symptomatologie des femmes et/ou des dosages de FSH. Dans le groupe chirurgie seule, la proportion de femmes ayant une fonction ovarienne préservée était de 90 % ; 95 % IC [92-99] *vs* 94 % ; 95 % IC [79-111] dans le groupe chirurgie + curiethérapie et 65 %; 95 % IC [56-74] dans le groupe chirurgie + radiothérapie pelvienne ± curiethérapie. La proportion de femmes n'ayant pas développé de kyste ovarien fonctionnel était de 87 % ; 95 % IC [79-97] dans le groupe chirurgie seule *vs* 84 % ; 95 % IC [70-101] dans le groupe chirurgie + curiethérapie et 95 % ; 95 % IC [85-106] dans le groupe chirurgie + radiothérapie pelvienne ± curiethérapie. Aucune femme de ces trois groupes n'a développé de métastases sur ses ovaires transposés (respectivement 95 % IC [90-111], [85-118] et [90-112]) [**Gubbala 2014**] (NP 1).

Synthèse Q2 – « Traitements chirurgicaux visant à préserver la fertilité féminine - Transposition ovarienne »

Conclusions des données de la littérature

La littérature concernant la transposition ovarienne est uniquement composée d'études observationnelles prospectives ou rétrospectives ; il n'existe aucune étude comparative randomisée ou non. L'analyse des données est donc limitée. Cependant l'ensemble des études conclut à une préservation de la fonction endocrine ovarienne en cas de transposition ovarienne dans 60-90 % des cas (NP 2).

Il existe peu de données sur les chances de grossesse après transposition ovarienne, que ce soit spontanément ou via des techniques d'assistance médicale à la procréation. Les risques de complications sont faibles, consistant essentiellement en des kystes ovariens fonctionnels.

Discussion – avis d'experts

La transposition ovarienne est la seule technique efficace pour la préservation à long terme de la fonction endocrine ovarienne en cas d'irradiation pelvienne. Les experts rappellent que préserver la fonction endocrine n'est pas synonyme de préservation de la fertilité.

Recommandations du groupe de travail

R1. Il est recommandé de discuter d'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).

4.2.2.2. Transposition utérine

Analyse des données

Bien que la technique de transposition utérine soit décrite, elle reste considérée comme expérimentale et il n'existe pas de données concernant le devenir des grossesses ultérieures [**Shandley 2019**].

La transposition utérine avec utéropexie a été décrite pour placer l'utérus hors du champ d'irradiation en cas de radiothérapie pelvienne [**Ribeiro 2017, Azais 2018, Ribeiro 2019**].

Une étude de cas [**Ribeiro 2017**], décrivant la technique de la transposition utérine, a montré que cette technique était réalisable chez des patientes devant bénéficier d'une radiothérapie pelvienne, afin de maximiser les chances de grossesses ultérieures. Il s'agit d'un cas clinique à propos d'une patiente de 26 ans présentant un adénocarcinome rectal et chez laquelle une transposition utérine a été réalisée avant le début de la chimioradiothérapie concomitante. Cette chirurgie n'a pas montré de complications sévères. La patiente a présenté deux cycles spontanés (via l'ombilic) avec des variations hormonales normales avant le début de la chimio radiothérapie. Suite à la réimplantation de l'utérus dans le pelvis, la patiente a repris des cycles réguliers. Le col présentait un aspect macroscopique normal et l'utérus présentait un aspect échographique normal à 18 mois [**Ribeiro 2017**] (NP 4).

Synthèse Q2 – « Traitements chirurgicaux visant à préserver la fertilité féminine - Transposition utérine »

Conclusions des données de la littérature

La transposition utérine est une technique récemment décrite pour limiter l'impact d'une radiothérapie pelvienne sur l'utérus. Il n'y a aucune série étudiant l'intérêt de cette technique pour préserver la fertilité et diminuer les conséquences obstétricales post-radiques.

Discussion - avis d'experts

La transposition utérine est une technique encore expérimentale qui pourrait être discutée en cas d'indication d'irradiation pelvienne à haute dose hors cancer du col de l'utérus (ex : cancer du rectum) afin d'augmenter les chances de grossesse ultérieure et de limiter les risques de complications obstétricales. Cette technique n'est pas validée à l'heure actuelle. Une transposition utérine ne doit être réalisée que dans le cadre d'un protocole d'étude avec un suivi à long terme chez une patiente informée au préalable de l'absence de recul sur cette technique.

Recommandations du groupe de travail

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).

4.3. Q3 – Groupe FEMME : Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité chez l'adulte et chez l'enfant ?

4.3.1. Cryoconservation ovocytaire - Cryoconservation embryonnaire : pré-requis pour une stimulation ovocytaire pour recueil d'ovocytes matures

Les experts rappellent que la vitrification ovocytaire et la congélation embryonnaire ne sont possibles qu'après la puberté. La vitrification est une technique de congélation, consistant en un refroidissement ultra-rapide aboutissant à un état vitreux dans la cellule par transformation du contenu cellulaire et sans formation de cristaux de glace. La vitrification ovocytaire ayant fait la preuve de son efficacité sur la survie ovocytaire après réchauffement et de son innocuité sur la santé des enfants nés, elle doit être proposée plutôt que la congélation embryonnaire même lorsque la patiente est en couple. Il s'agit en effet de privilégier la préservation de la fertilité de la patiente et non du couple. La congélation embryonnaire peut être discutée pour les couples avec projet parental au moment du diagnostic de la maladie. Il convient alors d'informer que les embryons ne faisant plus l'objet d'un projet parental (séparation et/ou décès d'un des membres du couple) ne pourront pas être utilisés dans le cadre de l'AMP (cf. Données réglementaires).

Le but de la stimulation ovarienne est d'obtenir le plus d'ovocytes matures possible tout en limitant au maximum le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO). La stimulation ovarienne pour croissance folliculaire nécessite environ 12 à 14 jours d'injections quotidiennes d'hormones gonadotropes exogènes, appelées gonadotrophines hypophysaires. Il est à noter que la stimulation ovarienne est accompagnée d'une hyperoestrogénie circulante, ce qui est à prendre en compte en cas de tumeur hormono-dépendante ou de facteurs de risque d'accidents thrombo-emboliques. Le recueil ovocytaire est ensuite réalisé au bloc opératoire sous écho-guidage par voie trans-vaginale sous anesthésie locale ou générale. Seuls les ovocytes matures (environ 80 % des ovocytes recueillis) seront éligibles pour la congélation. Le nombre moyen d'ovocytes congelés par cycle de stimulation est de 6 à 8 ovocytes en fonction de l'âge. Après rémission, lors de l'utilisation de ces ovocytes pour un projet parental, le taux de survie après décongélation varie de 80 à 90 %. Il est nécessaire après décongélation de réaliser une mise en fécondation in vitro. Dans ce cas, les taux de fécondation (= nombre de zygotes (ovocytes fécondées) obtenus/nombre d'ovocytes mis en fécondation) sont de 50 à 60 %. Il faut donc un nombre d'ovocytes suffisants pour avoir de réelles chances de grossesse. Idéalement, il faudrait pouvoir proposer deux cycles de stimulation ovarienne pour augmenter le nombre d'ovocytes vitrifiés.

Le risque de progression de la maladie, notamment en cas de tumeur œstrogéno-sensible reste un point très débattu, ayant conduit certains auteurs à proposer des traitements visant à limiter ou contrer les effets de l'élévation des taux d'œstrogènes lors de la stimulation ovarienne.

Analyse des données

Les protocoles de stimulation

Les protocoles antagonistes sont préférés en raison d'un risque plus faible d'hyperstimulation ovarienne (HSO) et d'une durée plus courte de stimulation. Ils permettent en outre de proposer

un mode de déclenchement par les agonistes de la GnRH, lequel réduit à pratiquement zéro le risque d'HSO tout en induisant une chute rapide des taux d'estradiol.

Deux revues systématiques sur une période entre 2003 et 2016, comprenant un total de 33 études [**Boots 2016, Rodgers 2017**] et 13 autres études [**Lawrenz 2010, Lee 2010, Das 2011, Garcia-Velasco 2013, Johnson 2013, Devesa 2014, Cardozo 2015, Chan 2015, Shapira 2015, Druckenmiller 2016, Pereira 2016, Alvarez 2018, Muteshi 2018**] ont rapporté des données de patientes atteintes de cancers ayant eu recours à une stimulation ovarienne pour cryopréservation d'ovocytes et/ou d'embryons. Plus de 2 200 cycles ont été décrits, la plupart d'entre eux (> 90 %) avec des protocoles antagonistes de la GnRH. Parmi ceux-ci, la stimulation ovarienne en *random start* ou des protocoles utilisant des inhibiteurs de l'aromatase ou du tamoxifène ont été réalisés. Le critère de jugement principal était habituellement le nombre total d'ovocytes récupérés et le nombre d'ovocytes matures obtenus.

Aucune donnée concernant l'incidence de l'HSO ou de complications thrombo-emboliques n'est rapportée dans la littérature traitant de la préservation de la fertilité. Ainsi, la question d'une thromboprophylaxie systématique dès le début de la stimulation dans ce contexte oncologique reste posée.

Obtenir le maximum d'ovocytes dans un temps restreint : principes du « démarrage aléatoire ou random-start » et double stimulation

Il existe de manière physiologique plusieurs vagues de recrutement folliculaire dans un même cycle [**Baerwald 2003**]. De cette constatation sont nés les principes du démarrage aléatoire de la stimulation, quel que soit le moment du cycle et le principe de la double stimulation sur un même cycle pour exploiter au maximum les différentes vagues de recrutement en un temps restreint.

Protocole de stimulation ovarienne *random-start*

Le protocole de stimulation ovarienne *random-start* ou « démarrage aléatoire » au cours du cycle est un procédé de stimulation ovarienne visant à démarrer la stimulation à n'importe quel jour du cycle, que l'on soit en phase folliculaire ou lutéale et même péri-ovulatoire. Ce démarrage aléatoire de la stimulation permet de gagner du temps et de limiter le risque de différer l'initiation des traitements anti-cancéreux.

Une revue systématique de 8 études (non randomisées), dont 6 réalisées dans un contexte de la préservation de la fertilité, a montré chez 251 femmes que les cycles initiés en phase lutéale étaient légèrement plus longs (± 1,3 jour, 95 % IC [0,37-2,1]) et nécessitaient des doses totales de gonadotrophines exogènes plus importantes (± 683 IU, 95 = % IC [369-997]) que la stimulation amorcée en phase folliculaire [**Boots 2016**]. Le pic sérique d'œstradiol (± 337 pg/mL, 95 = % IC [-849 à 175]) et le nombre d'ovocytes récupérés (± 0,6 ovocytes, 95 % IC [-2,8 à 1,6]) étaient inchangés quelle que soit la phase du cycle au cours de laquelle la FSH a été débutée. Il est intéressant de noter que les ovocytes obtenus lors de cycles initiés en phase lutéale s'associaient à de meilleurs taux de fécondation (± 0,16, 95 % IC [0,13-0,19]). Aucune conclusion ne peut être tirée sur les taux de grossesses et de naissances vivantes vu le très faible nombre de patientes et les taux de réutilisation encore trop faibles d'ovocytes et d'embryons cryoconservés chez les patientes atteintes de cancer [**Boots 2016**].

Deux études de cohortes rétrospectives plus récentes, incluant respectivement 127 et 220 patientes ayant reçu une stimulation ovarienne pour préservation de la fertilité dans un contexte oncologique ont également comparé la stimulation folliculaire conventionnelle à la stimulation en *random start* [**Pereira 2016, Muteshi 2018**]. Muteshi et al. n'ont signalé aucune différence significative dans le nombre d'ovocytes prélevés (11,9 ; 95 % IC [10,3-13,5] *vs* 12,9 ; 95 % IC [9,6-16,2] ; p = 0,602), la dose totale de gonadotrophines utilisée (moyenne : 2 543,4 [2 328,3-2 758,5] *vs* 2811,9 [2 090,8-3 533,1] UI), la durée totale de la stimulation (11,5 [11,2-12,0] *vs* 12,2 [10,7-13,7] jours) ou le pic sérique d'œstradiol (5 426,3 [4 682,9-6 169,7] *vs* 4 423,1 [2 866,9-5 979,3] pmol/L) [**Muteshi 2018**]. De même, Pereira et al. ne rapportaient aucune différence significative dans le nombre d'ovocytes prélevés (12,1 ± 5,78 *vs* 12,6 ± 6,23 ; OR 1,05, 95 % IC [0,45-2,45]), la dose totale de gonadotrophine utilisée (3 498,3 ± 1 563,1 *vs* 3 527,4 ± 1 668,9 UI) ou le pic sérique d'œstradiol (473,3 [262,4-615,7] *vs* 443,8 [285,2-603,5] pg/ml). Cependant, la durée totale de la stimulation était significativement plus longue pour les stimulations démarrées en phase lutéale qu'en phase folliculaire (11,8 ± 2,41 *vs* 10,7 ± 2,71 jours ; p = 0,02) [**Pereira 2016**].

Protocole de double stimulation ovarienne

La double stimulation ovarienne consiste à enchainer deux cycles de stimulation de façon à obtenir le plus grand nombre d'ovocytes dans un temps restreint. Le premier cycle peut être démarré de façon conventionnelle (en début de cycle) ou de façon aléatoire comme décrit ci-dessus. Le cycle suivant peut-être débuté au décours immédiat ou dans les 48h faisant suite à la première ponction ovocytaire. Ce procédé de double stimulation ou *dual stimulation* ou "duostim" [**Vaiarelli 2018**] ou "protocole de Shanghai" [**Kuang 2014**] a été initialement conçu pour les patientes avec mauvaise réponse ovarienne à la stimulation en FIV conventionnelle, puis en préservation de la fertilité lorsque le délai entre le diagnostic et le début des traitements est contraint. Ainsi, deux prélèvements d'ovocytes sont effectués à environ 2 semaines d'intervalle. Ce protocole utilise les mêmes principes physiologiques que pour le random-start avec la notion de l'existence de plusieurs vagues de croissance folliculaire au cours d'un même cycle [**Baerwald 2003**]. Aucune donnée n'a été identifiée dans un contexte de cancer. Toutefois, d'après les travaux réalisés en AMP conventionnelle, la qualité des ovocytes recueillis était identique lors du deuxième recueil comparée à celle provenant de la première vague de croissance folliculaire : les taux de fécondation, de ploïdie embryonnaire et de grossesse étaient identiques [**Ubaldi 2016, Cimadomo 2018, Vaiarelli 2019**].

Synthèse Q3 – « Cryoconservation ovocytaire - Cryoconservation embryonnaire : pré-requis pour une stimulation ovocytaire en vue d'une vitrification ovocytaire »

Conclusions des données de la littérature

La littérature analysée permet de conclure que :

- la stimulation ovarienne débutée à n'importe quel moment du cycle (random-start) permet de réduire le délai de prise en charge (NP 2) ;

- une deuxième stimulation ovarienne débutée immédiatement après le premier recueil ovocytaire permet d'augmenter le nombre total d'ovocytes matures vitrifiés, sans conséquence sur la qualité des ovocytes (NP 2).

Discussion – avis d'experts

Le groupe de travail rappelle que la stimulation ovarienne, en vue d'obtenir des ovocytes matures éligibles pour la vitrification, dure en moyenne deux semaines et doit être initiée avant le début des traitements gonadotoxiques. Cette technique n'est possible qu'après la puberté chez les femmes réglées.

Le groupe de travail rappelle par ailleurs que :

- la stimulation ovarienne entraîne une hyperœstrogénie circulante, ce qui est à prendre en compte en cas de tumeur hormono-dépendante ou de facteurs de risque d'accidents thrombo-emboliques (ex : hémopathies malignes) ;

- la dose de départ des gonadotrophines dépend des marqueurs de la réserve ovarienne de la patiente (comptage folliculaire antral par échographie pelvienne et dosage d'AMH) ;

- la valeur d'AMH dans le contexte du cancer est d'interprétation délicate. En effet, la prise au long cours d'une contraception orale au moment du diagnostic peut minorer le taux d'AMH de 20-30 %. Par ailleurs, le taux maximal d'AMH n'est atteint qu'à 24 ans, et les taux d'AMH sont difficiles à interpréter dans l'enfance et pendant l'adolescence.

- le mode de stimulation ovarienne et la dose initiale de gonadotrophines ont pour but d'obtenir le maximum d'ovocytes matures ;

- le protocole de stimulation ovarienne type antagoniste permet de réduire les risques d'hyperstimulation ovarienne et de réduire les taux d'œstradiolémie circulant ;

- un double déclenchement associant agonistes de la GnRh et HCG peut être discuté dans certaines situations afin d'augmenter le nombre d'ovocytes matures.

Recommandations du groupe de travail

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 limites de la technique ainsi que les chances de grossesse attendue 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).

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

Analyse des données

Cryoconservation ovocytaire par vitrification

Ce sont les ovocytes matures en métaphase II, recueillis après stimulation ovarienne, qui sont éligibles pour une cryoconservation par vitrification. Les chances d'avoir un enfant après vitrification ovocytaire dépendent étroitement de leur nombre et de leur qualité, cette dernière étant liée à l'âge de la patiente au moment de la cryoconservation. Le nombre d'ovocytes matures vitrifiés conditionne le nombre d'embryons transférables lors de leur utilisation en FIV après guérison et est corrélé à l'âge de la patiente lors des procédures. Les publications concernant la réutilisation en oncofertilité sont peu nombreuses avec des effectifs de femmes encore trop faibles pour évaluer les chances réelles d'avoir au moins un enfant dans ce contexte.

Dans une étude de cohorte prospective chez 49 patientes ayant réalisé une vitrification ovocytaire avant chimiothérapie et ayant utilisé leurs ovocytes après 3,9 années en moyenne de conservation, Diaz-Garcia et al. (2018) a rapporté un taux cumulatif de naissances vivantes par patiente de 32,6 % pour 5,1 ± 3,5 ovocytes décongelés avec un taux de survie après réchauffement de 77,3 %. Le taux de naissances vivantes était inférieur à celui obtenu dans un groupe contrôle ayant bénéficié d'une vitrification ovocytaire pour indications hors cancer, respectivement 28,6 % *vs* 50 % ; $p < 0,001$. Six des 16 patientes (37,5 %) de plus 36 ans ont obtenu une naissance [**Diaz-Garcia 2018**] (NP 4).

Cobo et al. compare les résultats après réutilisation d'ovocytes matures dans un groupe de patientes ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité dans le cadre du cancer avec un groupe de patientes ayant bénéficié d'une vitrification ovocytaire pour raisons non médicales ("conservation sociétale"). Les auteurs rapportent un taux de survie ovocytaire comparable (respectivement 81,8 % *vs* 83,9 %) satisfaisant mais plus bas chez les moins de 36 ans (81,2 % *vs* 91,4 %). Le taux cumulé de naissances vivantes dans le cadre du cancer était de 42,1 % chez les patientes de moins de 36 ans (n = 42). Ce taux chez les moins de 36 ans était statistiquement moins élevé dans le groupe cancer comparativement aux patientes ayant bénéficié d'une conservation pour raison sociétale : 68,8 % pour 123 cas *vs* 42 % pour 42 cas ($p < 0,05$), suggérant une moins bonne qualité ovocytaire dans un contexte de cancer. Le taux de naissances était étroitement corrélé au nombre d'ovocytes vitrifiés : 35,8 % avec 8 ovocytes, 42,9 % avec 10 ovocytes et 61,9 % avec 12 ovocytes chez les femmes ayant été prélevées en contexte oncologique avant 36 ans. [**Cobo 2018**] (NP4).

Decanter et al., dans une étude prospective comparant les cohortes ovocytaires de 90 patientes avec cancer à 180 patientes témoins appariées sur l'âge en cours d'ICSI, a rapporté un nombre d'ovocytes matures et un taux de maturation ovocytaire significativement plus bas dans le groupe cancer (6,2 ± 4,7 versus 8,8 ± 4,2 ; p < 0,0001; 56 % versus 78 % ; p < 0,0001) de même qu'un taux plus élevé d'ovocytes atrétiques (32 % versus 11 % ; p < 0,001) [**Decanter 2018b**] (NP2).

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

Concernant la congélation embryonnaire pour préservation de la fertilité dans le cadre du cancer, Courbiere et al. ont montré dans une étude rétrospective multicentrique initiée par le GRECOT des résultats en termes de chances de grossesse similaires à ceux des couples pris en charge pour infertilité. Sur les 11 couples ayant souhaité un transfert de leurs embryons congelés, le taux de survie embryonnaire après décongélation était de 76 %. Dix couples ont bénéficié d'un ou plusieurs transferts d'embryons avec un taux de grossesse clinique de 36 % et un taux d'accouchement de 27 % [**Courbiere 2013**] (NP3).

Dolmans et al. ont rapporté des résultats similaires pour les 9 patientes sur 54 ayant demandé à bénéficier du transfert de leurs embryons congelés (20 embryons au total et 4,06 ± 3,68 embryons congelés par couple) avec un taux de grossesse par transfert de 35 % et un taux cumulé de naissance vivante par couple de 44 % [**Dolmans 2015**] (NP 2).

Luke et al. ont rapporté l'absence d'impact d'une infertilité préalable au cancer sur les chances de naissances vivantes en cas de transfert d'embryons congelés dans le cadre du cancer. Les taux de naissances vivantes étaient similaires lors de la comparaison de 222 femmes avec cancer sans infertilité, de 48 cas avec cancer et infertilité et de 68 cas d'infertilité sans cancer (25 %, 42,9 % et 36,2 % respectivement) [**Luke 2016**] (NP 4).

Synthèse Q3 – « Cryoconservation ovocytaire - Cryoconservation embryonnaire : aspects biologiques et chances d'avoir un enfant »

La vitrification est une technique de congélation, consistant en un refroidissement ultra-rapide aboutissant à un état vitreux dans la cellule par transformation du contenu cellulaire et sans formation de cristaux de glace.

Conclusions des données de la littérature

- Le nombre d'ovocytes matures éligibles pour la vitrification dépend de l'âge de la femme et de sa réserve ovarienne au moment du recueil (NP 1).

- Le nombre d'ovocytes matures recueillis après stimulation ovarienne serait plus bas chez les femmes ayant un cancer, en comparaison avec un groupe témoin de femmes infertiles ayant une stimulation dans le cadre d'une fécondation in vitro (NP 3)

- L'expérience en assistance médicale à la procréation a montré que le taux de naissances vivantes après utilisation des ovocytes cryoconservés dépend de l'âge au moment du recueil. Celui-ci est optimal si les ovocytes ont été cryoconservés avant 36 ans (NP 4).

- Les données concernant les réutilisations et les chances d'avoir un enfant dans le cadre du cancer sont actuellement encore insuffisantes par manque de recul.

- Les chances d'avoir un enfant après vitrification ovocytaire sont corrélées au nombre d'ovocytes vitrifiés et à l'âge au moment du recueil et sont d'après l'étude de Cobo et al. chez des femmes n'ayant pas d'antécédent de cancer : 35,8 % avec 8 ovocytes, 42,9 % avec 10 ovocytes et 61,9 % avec 12 ovocytes quand le prélèvement a lieu avant l'âge de 36 ans [**Cobo 2018**] (NP 4).

Discussion – avis d'experts

Le groupe de travail précise que la cryoconservation ovocytaire n'est possible qu'après la puberté, car elle nécessite une stimulation ovarienne.

Il est possible d'associer plusieurs techniques de préservation de la fertilité, qui seront à discuter au cas par cas. Toutefois, dans ce cas, l'expérience de terrain fait suggérer de réaliser la stimulation de l'ovulation après le prélèvement de tissu ovarien pour congélation de tissu ovarien.

Recommandations du groupe de travail

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 de 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 et le type de traitement envisagé en cas d'intensification thérapeutique (AE).

4.3.3. Thérapies anti-œstrogéniques pour les tumeurs œstrogéno-sensibles

Le groupe de travail a jugé que des recommandations de bonne pratique clinique par pathologie, et en particulier pour le cancer du sein, seraient utiles dans l'avenir dans le cadre d'un groupe de travail mobilisant des experts dédiés. Ce chapitre ne traite que de la question de l'utilisation des thérapies anti-oestrogéniques en complément de la stimulation ovarienne.

La préservation de la fertilité dans le cancer du sein représente une question complexe puisque cette maladie est considérée comme sensible aux œstrogènes. En effet, la stimulation ovarienne dans le but de congeler des ovocytes ou des embryons est associée à des taux sériques supra-physiologiques d'œstradiol qui pourraient théoriquement entraîner la prolifération de cellules malignes. Dans le but de réduire ou d'empêcher des taux élevés d'œstradiol, des protocoles de stimulation ovarienne spécifiques ont été mis au point tels que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'aromatase ou de modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques pendant la stimulation ovarienne. Ces protocoles sont évalués dans les études ci-après.

Analyse des données

Inhibiteurs de l'aromatase

Une étude de cohorte rétrospective sur 639 femmes a comparé la stimulation avec létrozole chez des patientes atteintes de cancers du sein, à une stimulation sans létrozole pour conservation d'ovocytes sans motif médical [**Pereira 2016**]. Il n'y avait pas de différence significative quant à la durée de la stimulation ovarienne (10,9 ± 3,46 *vs* 10,4 ± 3,69 jours) ou de la quantité totale de gonadotrophines administrées (3 502,4 ± 1 372,1 *vs* 3 607,8 ± 1 848,6 UI). Cependant, le pic sérique d'œstradiol était significativement plus faible chez les femmes recevant du létrozole (464,5 [315,5-673,8] *vs* 1 696 [1 058-2 393] pg/ml ; $p < 0,01$). De plus, un nombre significativement plus élevé d'ovocytes était prélevé chez les femmes ayant reçu du létrozole (12,3 ± 3,99 *vs* 10,9 ± 3,86 ; $p < 0,01$) [**Pereira 2016**].

Une revue systématique de la littérature (2006-2016) a analysé les résultats de 12 études de cohortes prospectives et rétrospectives ayant utilisé des protocoles avec inhibiteurs de l'aromatase pour la préservation de la fertilité [**Rodgers 2017**]. Si l'adjonction d'inhibiteurs de l'aromatase dès le deuxième ou troisième jour de stimulation permet une réduction importante des taux d'estradiol, il n'en demeure pas moins que les valeurs maximales échelonnées de 337 à 829 pg/mL restaient supra-physiologiques pour un nombre significatif de patientes. Concernant le nombre d'ovocytes obtenus, deux études n'ont pas signalé de différence entre les protocoles avec inhibiteurs de l'aromatase et la stimulation conventionnelle [**Oktay 2006, Checa Vizcaino 2012**] alors que deux autres études rapportaient une diminution significative du nombre d'ovocytes obtenus avec l'administration du létrozole [**Domingo 2012, Revelli 2013**]. Cependant, la quantité de FSH administrée dans l'étude de Revelli et al. était plus faible dans le groupe des inhibiteurs de l'aromatase, ce qui a pu fausser les résultats [**Revelli 2013**].

Une étude de cohorte bi-centrique comparant une série française de patientes stimulées sans inhibiteurs de l'aromatase à une cohorte de patientes belges stimulées avec ce traitement ne montrait pas de différence significative sur le nombre d'ovocytes totaux (9,5 ± 5,1 *vs* 10,9 ± 6,8, p = 0,4) et matures avec des taux de maturation de 0,83 ± 0,19 *vs* 0,87 ± 0,14, p = 0,34) [**Goldrat 2019**] (NP4).

Tamoxifène

Dans une revue systématique de la littérature, Rodgers et al. ont recensé (2006-2016) quatre études de cohortes prospectives et rétrospectives ayant utilisé le tamoxifène pendant la stimulation ovarienne. Les concentrations maximales d'œstradiol chez les femmes stimulées par l'administration concomitante de tamoxifène étaient plus élevées que celles observées lors d'une FIV en cycle naturel [**Oktay 2003**], mais elles sont demeurées comparables à celles des femmes stimulées sans tamoxifène [**Meirow 2014**]. Dans cette revue systématique, une étude a comparé la stimulation ovarienne avec létrozole à celle avec tamoxifène [**Oktay 2005**]. Le nombre d'ovocytes prélevés et le nombre d'ovocytes matures obtenus étaient plus faibles lorsque la stimulation était effectuée avec tamoxifène qu'avec létrozole, avec respectivement 6,9 ± 1,1 *vs* 12,3 ± 2,5 et 5,1 ± 1,1 *vs* 8,5 ± 2,6.

Cependant, cette étude présente un manque de puissance (7 femmes et 9 cycles dans le groupe tamoxifène et 11 femmes avec 11 cycles dans le groupe létrozole). Les données sur la survie sans rechute et la mortalité n'étaient disponibles que dans quatre études de cette revue systématique, avec 464 femmes et un suivi maximum de 5 ans.

Synthèse Q3 – « Thérapies anti-œstrogéniques pour les tumeurs œstrogéno-sensibles »

Conclusions des données de la littérature

L'association de traitements anti-œstrogéniques pendant la stimulation ovarienne est utilisée dans de nombreuses séries publiées en préservation de la fertilité, notamment pour les cancers œstrogéno-sensibles afin de diminuer les taux circulants d'œstrogènes ou pour en antagoniser les effets (NP 4).

L'usage d'inhibiteurs de l'aromatase ou des anti-œstrogènes n'a pas d'impact négatif sur les résultats de la stimulation ovarienne en termes de croissance folliculaire et de nombre d'ovocytes recueillis (NP 4).

La stimulation ovarienne avec du létrozole ne permet pas d'éviter une hyperœstradiolémie chez toutes les femmes. De plus, le létrozole ne permet pas de réduire les valeurs de progestéronémie après la stimulation ovarienne (NP3).

Dans le cancer du sein, bien que des données rassurantes existent en situation adjuvante, il n'est pas possible à ce jour de conclure quant à l'effet de la stimulation ovarienne sur la survie sans récidive en cas de prise ou non des traitements anti-œstrogéniques associés à la stimulation ovarienne.

Dans les situations de traitement néoadjuvant pour cancer du sein, il n'est pas possible à ce jour de conclure quant à l'effet de la stimulation ovarienne sur la survie sans récidive en cas de prise ou non des traitements anti-œstrogéniques associés à la stimulation ovarienne.

Discussion – avis d'experts

En France, le groupe d'experts rappelle que l'usage du létrozole, inhibiteur de l'aromatase, n'est pas autorisé dans l'indication de stimulation ovarienne, même dans le contexte spécifique du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs.

Le groupe d'experts rappelle que le létrozole est tératogène pendant la grossesse. En revanche, il n'y a pas de données pour penser que le létrozole est tératogène s'il est administré en pré-conceptionnel. Il existe des données rassurantes chez les femmes ayant reçu du létrozole pour induction de l'ovulation dans un contexte de syndrome des ovaires polykystiques.

Recommandations du groupe de travail

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 co-prescription d'une thérapie anti-oestrogénique pendant une stimulation ovarienne pour cancer du sein doit être évaluée (AE).

4.3.4. Cryoconservation de tissu ovarien / autogreffe

Depuis la publication de la naissance d'un agneau après greffe de tissu ovarien préalablement cryoconservé [**Gosden 1994**] et les publications montrant que le cortex ovarien humain avait une bonne survie après congélation [**Hovatta 1996, Newton 1996**], la cryoconservation de tissu ovarien est devenue une technique de préservation de la fertilité féminine depuis le milieu des années 90.

Analyse des données

Avantages de la technique et population cible

La cryoconservation de tissu ovarien (CTO) ne nécessite pas de stimulation de l'ovulation et est réalisable, quelle que soit la période du cycle permettant ainsi une prise en charge urgente des patientes. Cette prise en charge prend en moyenne une semaine [**Jenninga 2012**], et ne nécessite pas, en général, de différer le début du traitement contre le cancer. Elle permet la congélation de nombreux ovocytes immatures au sein de leur follicule. En conséquence, la CTO est une technique adaptée lorsqu'un traitement très gonadotoxique ne peut pas être différé.

Lorsqu'un traitement très gonadotoxique est envisagé, la CTO est la seule technique possible chez la petite fille avant la puberté ou en cas de contre-indication à la stimulation de l'ovulation. En effet, il a été montré, dans une étude rétrospective observationnelle portant sur 49 patientes prépubères, que pour 47 d'entre elles, il a pu être proposé une CTO et ce, dans diverses pathologies [**Poirot 2007**].

Le prélèvement de tissu ovarien se fait généralement lors d'une cœlioscopie, qui de plus en plus se fait en ambulatoire ou lors d'une laparotomie, en particulier quand la patiente doit avoir une intervention au niveau de l'abdomen (ex : résection de tumeur résiduelle). Dans ce dernier cas, il n'y a pas de pénibilité supplémentaire pour la patiente. La quantité de tissu ovarien

prélevée est variable selon les équipes : soit ovariectomie unilatérale totale [**Poirot 2002, Rosendahl 2008**] ou seulement ovariectomie partielle [**Meirow 2007, Sanchez 2008, Van der Ven 2016**].

La CTO a été proposée dans un grand nombre d'indications en l'absence de contre-indication à la chirurgie. La première série de CTO a été publiée en 2002 dans une étude rétrospective observationnelle et a montré qu'elle est techniquement réalisable aussi bien chez des patientes présentant des maladies hématologiques malignes (lymphomes, leucémies…) que chez des patientes présentant des tumeurs solides (sarcome, cancer du sein…) [**Poirot 2002**]. Les pathologies les plus fréquemment rapportées, dans ce même type d'études, chez les patientes qui ont eu une CTO étaient le cancer du sein [**Sanchez 2008, Oktay 2010, Imbert 2014**] et les pathologies hématologiques malignes [**Meirow 2007, Sanchez 2008, Oktay 2010, Lawrenz 2011, Dolmans 2013**]. Chez les petites filles prépubères, les pathologies les plus fréquemment rapportées toujours dans des études rétrospectives observationnelles étaient les leucémies [**Imbert 2014, Poirot 2019a**] et les tumeurs solides spécifiques des enfants comme le neuroblastome [**Poirot 2019a**].

L'âge des patientes ayant eu une CTO est variable selon les études. Dans la série de 418 CTO faites chez la petite fille, l'âge minimum était de 4 mois [**Poirot 2019a**].
Les résultats des greffes de tissu ovarien permettent d'étudier l'âge maximum des patientes au-delà duquel la CTO ne sera pas efficace et ne les aidera pas à avoir un enfant. Une analyse rétrospective de 95 greffes pour 74 patientes a montré des taux de naissance de 27,3 % quand les patientes avaient moins de 30 ans au moment de la CTO (n = 22), de 28,6 % entre 30 et 34 ans (n = 14), de 18,2 % entre 35 et 39 ans (n = 11). Aucune grossesse n'a été obtenue après 40 ans (n = 2) [**Van der Ven 2016**]. Une revue récente de la littérature conclut qu'il ne semble pas opportun de faire une CTO après 40 ans mais ceci doit être discuté au cas par cas en fonction des paramètres de la réserve ovarienne [**Lotz 2019, Pretalli 2019**].

Inconvénients de la CTO
Un prélèvement de tissu ovarien entraîne une amputation du pool de follicules de la réserve et ajoute le plus souvent une intervention chirurgicale à un programme thérapeutique déjà lourd. Depuis la pratique des prélèvements de tissu ovarien en ambulatoire, le circuit est simplifié et moins lourd pour la patiente.
Peu de complications ont été décrites dans la littérature suite à un prélèvement d'ovaire en vue de préservation de la fertilité. En effet, dans une revue de la littérature, 15 complications chirurgicales ont été rapportées pour 1 898 patientes suite à un prélèvement d'ovaire en vue d'une préservation de la fertilité [**Beckmann 2016**], soit un taux de complications de 0,79 %. La complication la plus fréquente a été une hémorragie nécessitant une reprise chirurgicale (n = 11).

D'autres points comme le moment le plus opportun du prélèvement d'ovaire par rapport au début de la chimiothérapie et le risque de réintroduction de la maladie lors de la greffe sont traités dans le chapitre sur les utilisations du tissu ovarien. En effet, ce n'est qu'au travers des résultats des greffes de tissu ovarien que l'on peut, au mieux, cerner l'importance de ces paramètres.

Utilisations du tissu ovarien cryoconservé

La seule technique qui permette actuellement d'avoir des enfants, à partir du tissu ovarien cryoconservé, est **l'autogreffe de tissu ovarien**. À ce jour, il est admis que l'autogreffe de tissu ovarien est indiquée chez les femmes en IOP mais peut aussi être faite pour des patientes présentant une fonction ovarienne résiduelle trop basse, ne leur permettant pas d'avoir ni une grossesse spontanée ni une grossesse après assistance médicale à la procréation [**Lotz 2019**].

La première greffe de tissu ovarien a été publiée en 2000 [**Oktay 2000**]. Elle a permis d'obtenir après une stimulation de l'ovulation, une augmentation de l'oestradiolémie et un développement folliculaire. La première naissance a été obtenue en 2004 par l'équipe de Jacques Donnez en Belgique [**Donnez 2004**]. La patiente avait eu une congélation de tissu ovarien avant traitement gonadotoxique pour traiter une maladie de Hodgkin.
Il a donc été montré dès le début des années 2000 que la greffe de tissu ovarien était capable de rétablir une fonction endocrine mais aussi une fertilité.

Technique de greffe de tissu ovarien
La majorité des greffes de tissu ovarien se font en position orthotopique, c'est-à-dire en replaçant le tissu ovarien au niveau des fossettes ovariennes et/ou de l'ovaire laissé en place. Ces greffes peuvent se faire selon différentes techniques [**Fortin 2019**], soit en un temps [**Andersen 2008**] soit en deux temps [**Donnez 2004**], c'est-à-dire en préparant le site de greffe par une pré-greffe de quelques fragments de tissu ovarien en vue de favoriser une néovascularisation propice à la deuxième greffe. Il n'y a pas d'étude au sein d'une même équipe comparant l'efficacité d'une greffe en un temps à celle en deux temps. Les résultats obtenus en termes de naissances sont comparables entre les équipes qui font des greffes de tissu ovarien en deux temps (33,3 % [**Jadoul 2017**]) et celles qui font des greffes de tissu ovarien en un temps (18 % [**Gellert 2018**], 30 % [**Meirow 2016**], 30,6 % [**Van der Ven 2016**], 29,4 % [**Fortin 2019**]).
Depuis, un certain nombre de grossesses et de naissances ont été rapportées dans la littérature. La grande majorité des naissances ont été obtenues après une greffe orthotopique au niveau du pelvis.

L'étude DATOR, un PHRC national en cours dans 17 centres hospitalo-universitaires coordonné par le CHU de Besançon, rapporte une analyse intermédiaire qui a été réalisée sur 25 femmes ayant bénéficié d'une autogreffe de tissu ovarien et ayant un recul d'au moins 1 an parmi les 34 femmes incluses dans l'étude [**Pretalli 2019**]. Parmi ces 25 femmes, 11 femmes ont été enceintes au moins une fois et 10 femmes ont donné naissance au moins une fois, donnant des taux respectifs de grossesse et de naissance vivante par femme greffée de 44 % et 40 %. Au total, 14 enfants sont nés après autogreffe de tissu ovarien, avec 4 femmes qui ont eu chacune 2 enfants. Deux tiers du total des grossesses obtenues (11/17) sont survenues après conception naturelle. Le délai moyen pour concevoir a été de 11,3 ± 6,3 mois avec un délai pour concevoir allant de 5,7 à un maximum de 25,5 mois.

Dans cette série, la greffe de tissu ovarien a été réalisée en deux temps, avec une première cœlioscopie 3 jours avant l'autogreffe afin de préparer le site de greffe au niveau des fenêtres péritonéales à l'aide de quelques fragments de cortex ovarien destinés à induire une

néoangiogenèse propice à la néovascularisation des futurs greffons. Cette technique a été décrite au moment de la première naissance française après autogreffe de tissu ovarien[53].

Devenir après autogreffe de tissu ovarien

Trois revues de la littérature ont rapporté les données suivantes [**Pacheco 2017, Gellert 2018, Lotz 2019**] :

- l'âge moyen des patientes à la première greffe était de 33 ans [13,8-45] ;
- le taux de restauration de la fonction ovarienne variait de 85,2 % à 95 % ;
- le retour de la fonction ovarienne a eu lieu en moyenne 4 ± 1,5 mois [1-8] après la greffe ;
- le taux de conception naturelle était de plus de 50 %, pouvant aller jusqu'à 62,3 % ;
- le pourcentage de femmes greffées qui ont accouché d'au moins un enfant était compris entre 25 et 33 % selon les études ;
- À ce jour, le nombre total de patientes greffées rapportées est de plus de 450 avec plus de 130 enfants.

Longévité des greffons

La durée de fonctionnement des greffons ovariens est variable [**Poirot 2019c**] ; elle est en moyenne de 26,9 mois [4-144] [**Pacheco 2017**] permettant l'obtention de grossesses plus de 3 ans après la greffe [**Macklon 2014**] (NP4). Compte tenu de la durée de vie prolongée possible des greffons, il faut considérer que l'efficacité réelle de la greffe de tissu ovarien n'est pas encore totalement connue car des grossesses sont encore possibles pour les femmes qui ont encore des greffons fonctionnels.

Complications de la greffe de tissu ovarien

Dans une étude rétrospective observationnelle, moins de 1 % de complications ont été rapportées après une greffe de tissu ovarien (4/455 ; 0,88 %). La plus fréquente (2/4) a été une infection cutanée [**Beckmann 2017**]. Lotz et al. ont rapporté, dans une synthèse de la littérature, un taux de complications au cours d'une greffe de tissu ovarien de 1,4 % (1/71) correspondant à une complication ayant nécessité une conversion en laparotomie. Ce taux est identique à celui d'une cœlioscopie classique [**Lotz 2019**].

Risque de réintroduction de la pathologie initiale

Le risque théorique principal de la greffe de tissu ovarien serait de réintroduire la maladie initiale de la patiente en cas de présence dans l'ovaire de cellules cancéreuses. En effet, l'ovaire prélevé avant les traitements anticancéreux à très forte gonadotoxicité n'a pas bénéficié du même traitement complet de la maladie que la patiente.

Les pathologies à risque de réintroduction de la maladie initiale ont été classées selon le risque de localisation ovarienne de la pathologie, tel que rapporté dans une revue de la littérature [**Dolmans 2013**] (NP4). Les pathologies les plus à risque de localisation ovarienne sont les leucémies aiguës, les neuroblastomes et le lymphome de Burkitt.

[53] Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, Rohrlich PS, Piver P. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. Fertil Steril. 2010 May 1;93(7):2413.e15-9.

Cependant, depuis peu, il a été rapporté des greffes de tissu ovarien pour des patientes qui ont eu des leucémies. Les premières greffes ont été faites par l'équipe israélienne de Meirow [**Meirow 2016**]. Depuis, plusieurs équipes ont rapporté des greffes de tissu ovarien pour des patientes guéries d'une leucémie aiguë [**Beckmann 2017, Silber 2018, Poirot 2019b**]. Au total, dans ces 4 études observationnelles, 8 patientes guéries d'une leucémie (1 LAL, 1 LMC, 4 LAM et 2 où le type de leucémie n'est pas précisé) ont eu une greffe de cortex ovarien. Le suivi était variable entre 2 et 5 ans. Aucune rechute n'a été décrite à ce jour dans la littérature. Les méthodes de détection des cellules leucémiques dans les fragments d'ovaire ont été diverses (histologie, biologie moléculaire, FISH, xénogreffe, NGS).

Concernant les autres pathologies, quelques rechutes de la maladie ont été décrites (2 cancers du col, 3 cancers du sein, 1 tumeur de la granulosa, 1 sarcome d'Ewing, 1 tumeur cérébrale, et 1 cancer thymique) non reliées directement à la greffe de tissu ovarien [**Gellert 2018**]. La même équipe, en 2015, dans une étude rétrospective observationnelle, n'a pas trouvé de différence entre le pourcentage de rechute dans leur population de patientes greffées et chez leurs patientes ayant eu une conservation de tissu ovarien mais non greffées. Dans les deux populations de patientes, le pourcentage de rechute était de 7 % [**Jensen 2015**].

Pour éviter tout risque de réintroduction de la maladie, des voies de recherche sont actuellement explorées pour utiliser le tissu ovarien cryoconservé, comme la croissance de follicules ovariens in vitro [**Telfer 2019**] ou le développement d'ovaires artificiels [**Dolmans 2019, Pors 2019**]. Ces techniques sont en développement et ne sont pas encore applicables dans l'espèce humaine.

Quand prélever le tissu ovarien ?

Un prélèvement de tissu ovarien fait lors de la rémission complète de la maladie - c'est-à-dire après les premières lignes de chimiothérapie et avant instauration des traitements gonadotoxiques pour conditionnement pré-greffe de cellules souches hématopoïétiques - permet une diminution du risque de présence de cellules malignes au sein de l'ovaire [**Greve 2012**]. Une exposition à une chimiothérapie non ou peu gonadotoxique ne semble pas altérer les ovocytes et/ou les tissus environnants. En effet, si on prend comme critère de jugement le nombre de femmes greffées qui ont eu au moins un enfant, les résultats étaient comparables chez les femmes qui ont eu un prélèvement de tissu ovarien après le début de la chimiothérapie. Meirow et al. ont montré, dans une étude rétrospective observationnelle, que ce taux était de 20 % (n = 10) pour les patientes qui n'avaient pas eu de chimiothérapie avant le prélèvement d'ovaire et de 40 % (n = 10) pour les patientes qui avaient un antécédent récent de chimiothérapie avant CTO [**Meirow 2016**]. Ce résultat a été confirmé par une étude prospective avec analyse rétrospective des données, montrant un pourcentage de femmes greffées qui ont eu au moins un enfant, de 32 % (n = 22) alors que leur tissu ovarien avait été exposé à de la chimiothérapie contre une absence de grossesse dans le groupe sans chimiothérapie avant le prélèvement d'ovaire (n = 9) [**Poirot 2019c**]. La plus grosse série publiée de greffes de tissu ovarien avec ovaire non exposé à de la chimiothérapie montre un pourcentage de naissance vivante de 30,6 % [**Van der Ven 2016**]. Dans une étude prospective avec analyse rétrospective des données de patientes traitées pour pathologies hématologiques (n = 25), il n'a pas été montré de différence en termes de retour de la fonction ovarienne (p = 0,94) et de grossesses (p = 0,87) entre les patientes sous chimiothérapie et celles à distance de la chimiothérapie lors du prélèvement d'ovaire [**Poirot 2019b**] (NP2).

Greffe de tissu ovarien faite avec du tissu cryoconservé avant la puberté
Bien que la CTO soit la seule technique de préservation pour les filles avant la puberté en cas de traitements très gonadotoxiques, les résultats des greffes de tissu ovarien faites avec du tissu prépubère sont encore peu nombreux du fait du faible taux de réutilisation chez des adultes ayant bénéficié d'une CTO dans l'enfance. La patiente la plus jeune ayant eu un enfant après une greffe de tissu ovarien avait 9 ans au moment de la CTO [**Matthews 2018**]. Cette patiente n'avait pas une pathologie maligne mais avait bénéficié d'une CTO dans le cadre d'une β-thalassémie.

Facteurs influençant les résultats d'une greffe de tissu ovarien
Afin d'évaluer l'impact de facteurs pouvant influencer les résultats de la greffe de tissu ovarien, deux groupes de femmes enceintes et de femmes qui ne l'étaient pas ont été comparés dans une étude observationnelle : il n'a pas été trouvé de différence significative entre les deux groupes en termes d'âge à la CTO ou d'âge à la greffe, ou en termes de quantité de tissu ovarien greffé ou de densité folliculaire [**Jensen 2015**] (NP 4).
D'après une étude prospective avec analyse rétrospective des données, il a été montré qu'une densité folliculaire supérieure à 0,3 foll/mm² était directement corrélée à une meilleure reprise de la fonction ovarienne (p = 0,03) et à une incidence cumulée de grossesse plus élevée (p = 0,02) Un nombre de fragments greffés supérieur ou égal à 16 (taille des fragments = 6 (longueur) x 4 (largeur) x (1-2) mm (épaisseur)) était directement corrélé à une meilleure reprise de la fonction ovarienne (p = 0,02). [**Poirot 2019c**]
Le seul facteur qui semble influencer négativement la durée de fonctionnement des greffons était le fait d'avoir reçu des alkylants bifonctionnels avant le prélèvement d'ovaire (p = 0,02). Toutes les patientes (n = 10) qui n'avaient pas eu d'alkylants bifonctionnels avant le prélèvement d'ovaire avaient des greffons fonctionnels lors du dernier suivi, contre 67 % en cas de prise d'alkylants bifonctionnels [**Poirot 2019c**] (NP 2).
Un âge supérieur à 35 ans lors de la CTO semble altérer les taux de grossesse après greffe de tissu ovarien. Van der Ven et al. ont rapporté des taux de naissances de 28 % pour les femmes de moins de 35 ans et de 15 % pour les femmes de 35 ans et plus ; la patiente la plus âgée avait 44 ans au moment de la CTO [**Van der Ven 2016**] (NP 2).

Devenir des enfants
Il y a actuellement peu de données sur l'état de santé des enfants nés après greffe de tissu ovarien. La revue de Jensen en 2017 a analysé les données périnatales publiées sur 40 enfants nés après greffe de tissu ovarien. Il n'y avait pas de différence avec les données périnatales de la population générale. Les enfants nés à la suite d'une greffe de tissu ovarien avaient un poids médian de 3 168 g pour les singletons et de 2 650 g pour les jumeaux. La durée médiane de la gestation était de 38 semaines [**Jensen 2017**]. Le cas d'un enfant souffrant d'une arthrogrypose a été rapporté [**Meirow 2016**].

Aspect réglementaire et prise en charge de la conservation et de l'autogreffe de tissu ovarien
Plusieurs publications insistent sur le fait que la CTO suivie de greffe de tissu ovarien ne devrait plus être considérée comme une technique expérimentale [**Donnez 2015, Meirow 2016**]. Au Danemark, la greffe de tissu ovarien est aujourd'hui prise en charge par leur système de santé [**Gellert 2018**]. Depuis 2017, la loi française permet les greffes de tissu ovarien en dehors de tout protocole de recherche clinique (cf. Données réglementaires).

Synthèse Q3 – « Cryoconservation de tissu ovarien (CTO) / autogreffe »

- La CTO est la seule technique de préservation de la fertilité possible chez les patientes prépubères avant traitement à haut risque gonadotoxique. Cependant, il existe encore peu de réutilisation chez des femmes adultes ayant eu une CTO avant la puberté.

- La CTO est une technique présentant les avantages suivants : elle peut être réalisée en urgence en l'absence de contre-indication opératoire, à n'importe quel moment du cycle, quelle que soit la pathologie.

- La CTO est la seule technique de préservation de la fertilité quand la chimiothérapie a déjà débuté et que le traitement à venir est à haut risque gonadotoxique.

- La CTO est la seule technique de préservation de la fertilité qui, après greffe de tissu ovarien, soit à l'origine de grossesses spontanées.

Conclusions des données de la littérature

- La CTO suivie d'une autogreffe de tissu ovarien est une technique qui a montré son efficacité pour restaurer la fonction endocrine (dans 85 à 95 % des cas) et la fertilité après traitement hautement gonadotoxique (NP2).

- Le pourcentage de femmes qui ont eu au moins un enfant après une autogreffe de tissu ovarien est compris entre 25 et 33 % (NP2).

- Il existe un risque théorique élevé de réintroduction de la maladie initiale après autogreffe de tissu ovarien chez les patientes ayant eu une leucémie, un neuroblastome ou un lymphome de Burkitt (NP4).

Discussion – avis d'experts

Le groupe de travail rappelle qu'il est possible d'associer plusieurs techniques de préservation de la fertilité, qui seront à discuter au cas par cas (cf. Combinaison de différentes techniques de préservation de la fertilité).

En raison du risque de localisation ovarienne de certains cancers, les experts du groupe de travail préconisent de réaliser systématiquement un examen anatomopathologique de la médullaire ovarienne et d'un fragment de cortex au moment de la CTO.

Recommandations du groupe de travail

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…) (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).

4.3.5. Maturation ovocytaire in vitro

La maturation ovocytaire in vitro ou MIV, consiste à faire maturer au laboratoire des ovocytes immatures. Ces ovocytes immatures sont obtenus sans stimulation de l'ovulation, selon deux modalités, soit (i) de façon in vivo par ponction échographique transvaginale des follicules antraux présents dans l'ovaire, soit (ii) de façon ex vivo sur pièce d'ovariectomie [**Huang 2008, Donnez 2017**]. Il n'existe pas d'étude sur les risques mutagènes des chimiothérapies sur les ovocytes présents dans les petits follicules antraux. Par principe de précaution, la MIV doit être réalisée avant chimiothérapie.

Analyse des données

Quand recueillir les ovocytes immatures ?

Les ovocytes immatures peuvent être recueillis sans délai, quel que soit le moment du cycle menstruel. En effet, une étude de cohorte monocentrique rétrospective [**Creux 2017**] (NP2) sur 192 cycles dans tous types de cancers et une étude prospective monocentrique sur 248 cycles [**Grynberg 2016**] (NP2) dans le cadre du cancer du sein, ont montré l'absence de différence du nombre d'ovocytes maturés in vitro puis vitrifiés à ce stade ou au stade embryonnaire qu'ils aient été recueillis par ponction transvaginale, en phase folliculaire ou lutéale.

Creux et al., n'ont pas non plus observé de différence significative selon que le recueil ovocytaire ait été réalisé en phase folliculaire précoce, en phase folliculaire tardive ou en phase lutéale. Le nombre d'ovocytes collectés (respectivement 8,5 ; 8 ; 7), les taux de maturation (53,5 % ; 58 % ; 50 %), le nombre d'ovocytes vitrifiés (3 ; 3 ; 3), et le nombre d'embryons vitrifiés (3 ; 3 ; 2) étaient similaires entre les trois groupes. [**Creux 2017**]

De même, Grynberg et al. n'ont pas non plus rapporté de différence significative lorsque le recueil ovocytaire était réalisé en phase folliculaire ou en phase lutéale, que ce soit pour le nombre de complexes cumulo-ovocytaires recueillis (9,3 *vs* 11,1), le taux de maturation des ovocytes à 24 heures (59 *vs* 54,7) et 48 heures (9 dans les deux groupes), le nombre d'ovocytes matures obtenus (5,9 *vs* 6,8) [**Grynberg 2016**].

Efficacité de la technique

L'efficacité de la maturation in vitro d'ovocytes est conditionnée par une bonne réserve ovarienne des patientes, objectivée au préalable par le taux d'AMH et le compte des follicules antraux. [**Sermondade 2019**] (NP 2). L'étude de Sonigo et al. a estimé qu'il fallait une AMH supérieure à 3,5 ng/mL et plus de 19 follicules antraux pour obtenir au moins 8 ovocytes matures congelés [**Sonigo 2016**] (NP 1).

L'étude de Creux et al. a comparé les résultats conceptionnels après transferts d'embryons issus d'ovocytes recueillis matures après stimulation de l'ovulation (19 cycles) et ceux d'embryons issus d'ovocytes maturés in vitro (14 cycles) : le taux d'implantation par embryon était plus élevé pour le premier groupe (21,9 % *vs* 3,7 % ; p = 0,04). Sur ces 14 cycles de MIV, les auteurs ont rapporté la première naissance après transfert d'embryons congelés issus d'ovocytes recueillis in vivo et maturés in vitro [**Creux 2018**] (NP 3).

Grynberg et al. ont rapporté une naissance après transfert d'un embryon issu d'un ovocyte obtenu par MIV, 5 ans après sa vitrification chez une patiente alors âgée de 29 ans présentant un cancer du sein [**Grynberg 2020**] (NP 4).

Synthèse Q3 – « Maturation ovocytaire in vitro (MIV) »

La MIV consiste à ponctionner des ovocytes immatures dans les follicules antraux pour les faire maturer au laboratoire dans le but de les cryoconserver.

Conclusions des données de la littérature

- Une MIV ne nécessite pas de réaliser au préalable une stimulation de l'ovulation. Le prélèvement ovocytaire peut être organisé sans délai (NP 2).

- Peu d'études rapportent les taux de grossesse après transfert d'embryons issus d'ovocytes maturés in vitro pour des femmes guéries du cancer. Ces taux sont inférieurs à ceux obtenus après transferts d'embryons issus d'ovocytes prélevés matures après stimulation de l'ovulation (NP 3). À ce jour, il y a très peu de publications sur les enfants nés après MIV dans le cadre du cancer.

- Une réserve ovarienne normale est nécessaire pour espérer pouvoir cryoconserver un nombre suffisant d'ovocytes matures (NP 2).

- Chez la patiente pubère, une MIV in vivo est possible à n'importe quel moment du cycle par ponction des follicules antraux par voie vaginale (NP 2).

Discussion – avis d'experts

Les experts rappellent que la MIV est une technique initialement proposée en AMP dans certaines indications non cancéreuses. La MIV est une technique de préservation de la fertilité en cours d'évaluation dans quelques centres en France.

Il n'existe pas d'étude sur les risques mutagènes des chimiothérapies sur les ovocytes présents dans les petits follicules antraux. Par principe de précaution, la MIV doit être réalisée avant la chimiothérapie.

La vitrification d'ovocytes matures obtenus après leur maturation in vitro est une technique donnant de moins bons résultats en termes de taux de naissance par rapport à la vitrification d'ovocytes matures recueillis après stimulation de l'ovulation.

La MIV isolée à partir d'ovocytes prélevés in vivo ne peut être proposée qu'après la puberté quand une stimulation de l'ovulation est contre-indiquée ou en l'absence de délai avant traitement oncologique à risque gonadotoxique intermédiaire.

Les résultats actuels obtenus en MIV dans le cadre de la préservation de la fertilité doivent être consolidés avant de pouvoir confirmer la place de cette technique en pratique courante.

Recommandations du groupe de travail

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).

4.3.6. Combinaison de différentes techniques de préservation de la fertilité

La possibilité de combiner plusieurs techniques de préservation de la fertilité chez la même femme a été explorée par différents auteurs [**Huober-Zeeb 2011, Dittrich 2013, Dolmans 2014**], mais aucune stratégie ne fait consensus en raison de l'absence d'études comparatives sur les chances de grossesse entre les différentes stratégies.

Analyse des données

Cryoconservation de tissu ovarien - stimulation ovarienne pour cryoconservation ovocytaire

Stimulation ovarienne première pour cryoconservation ovocytaire suivie d'une cœlioscopie le jour de la ponction ovocytaire pour cryoconservation de tissu ovarien

Dans une étude de cohorte rétrospective [**Dittrich 2013**], les auteurs ont rapporté une série de 14 femmes de 29 ans d'âge médian (24-35 ans) atteintes d'une pathologie maligne et ayant bénéficié avant traitement anticancéreux d'une stimulation ovarienne pour ponction ovocytaire suivie dans le même temps opératoire par une cœlioscopie pour hémi-ovariectomie unilatérale. Il était procédé à une dissection longitudinale antimésiale de l'ovaire stimulé aux ciseaux afin d'enlever la moitié antimésiale de l'ovaire, le plus loin possible du hile. En cas de saignement, l'hémostase de la tranche de section était réalisée par coagulation bipolaire. Une moyenne de 10 ovocytes par patiente a été prélevée avec 67 % d'ovocytes matures. Chez les femmes en couples, les ovocytes ont été mis en fécondation par ICSI avant d'être congelés au stade zygotique. Chez 3 femmes célibataires, une moyenne de 15 ovocytes a été cryoconservée par congélation lente. Aucune complication per-opératoire n'a été rapportée. Les auteurs notaient un tissu cortical d'aspect normal. L'examen histologique des fragments biopsiques réalisé sur chaque hémi-ovaire avant congélation était jugé normal avec une majorité de follicules primordiaux [**Dittrich 2013**] (NP 4).

Cœlioscopie première pour cryoconservation de tissu ovarien suivie d'une stimulation ovarienne pour cryoconservation ovocytaire

La stratégie inverse est de réaliser en premier une cœlioscopie pour prélèvement chirurgical de tissu ovarien, suivie, 1 à 3 jours après, d'une stimulation du tissu ovarien restant pour cryoconservation ovocytaire.

Huober-Zeeb et al. ont étudié le nombre et la qualité des ovocytes après stimulation ovarienne sur un ovaire opéré pour biopsie de cortex ovarien. Ils ont ainsi comparé de façon rétrospective deux groupes de patientes bénéficiant d'une préservation de la fertilité pour pathologie maligne ; un groupe de 12 femmes ayant un antécédent de chirurgie ovarienne pour CTO avant stimulation ovarienne et un groupe de patientes (n = 28) ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne sans prélèvement de tissu ovarien préalable. Le nombre total d'ovocytes ponctionnés par patiente était similaire entre les deux groupes (12,1 vs 13,1) avec cependant plus d'ovocytes matures dans le groupe de femmes non opérées (65,5 % d'ovocytes matures *vs* 83,8 %). Chez 10 femmes ayant un antécédent d'hémi-ovariectomie unilatérale (2 femmes ont eu un prélèvement de cortex bilatéral), une moyenne de 5,8 ovocytes a été ponctionnée du côté de l'hémi-ovaire opéré *vs* 7,5 ovocytes du côté de l'ovaire non opéré (différence non significative) [**Huober-Zeeb 2011**] (NP 3).

Dans une étude cas-témoins, Dolmans et al. ont étudié cette stratégie de préservation de la fertilité en deux temps (CTO puis stimulation ovarienne pour congélation embryonnaire) chez 16 femmes devant subir un traitement anticancéreux. Le prélèvement de tissu ovarien a été réalisé par des biopsies bilatérales des ovaires sous cœlioscopie. Les auteurs ont estimé avoir prélevé environ 20 % de chaque ovaire et n'ont pas eu de complications hémorragiques. La stimulation ovarienne était débutée un ou deux jours avant la cœlioscopie, et au plus tard le même jour. Les résultats de la stimulation ovarienne ont été comparés à ceux d'un groupe de 100 femmes appariées sur l'âge, prises en charge en FIV-ICSI pour indication masculine d'infertilité. Le nombre d'ovocytes matures collectés était similaire entre les deux groupes (8,3 ± 7,7 *vs* 8,1 ± 5,6 dans le groupe témoin, p = 0,58). Les ovocytes matures des deux groupes ont été mis en fécondation par ICSI. Le nombre d'embryons de bonne qualité obtenus à J2-J3 était similaire entre les deux groupes (4,2 ± 5,0 *vs* 4,4 ± 4,1 dans le groupe témoin, p = 0,16) [**Dolmans 2014**] (NP 3).

Cryoconservation de tissu ovarien (CTO) et MIV ex vivo

Il est possible de ponctionner des ovocytes immatures ex vivo sur du tissu ovarien prélevé chirurgicalement destiné à une CTO, quel que soit l'âge de la patiente.

Dans une étude rétrospective de patientes ayant bénéficié d'une CTO ovarien après ovariectomie unilatérale, Hourvitz et al ont étudié trois groupes : un de 56 patientes ayant bénéficié d'une MIV d'ovocytes recueillis ex vivo associée à une CTO, un de 9 patientes pour lesquelles une CTO a été réalisée après le recueil ovocytaire in vivo sous échographie par voie vaginale pour MIV et un groupe de 48 patientes ayant bénéficié de l'association des trois procédures. Cette étude a rapporté un meilleur recueil d'ovocytes par aspiration folliculaire in vivo sous échographie par voie vaginale que par ponction ex vivo sur pièce d'ovariectomie du fait d'une meilleure visualisation des follicules in vivo sous échographie et de la possibilité de ponction des deux ovaires in vivo (avec respectivement pour les deux premiers groupes 6,95 ± 0,83 et 12,33 ± 4,34 ovocytes immatures ponctionnés). Le potentiel de maturation in vitro des ovocytes prélevés in vivo était plus élevé (respectivement pour les deux premiers groupes 2,47 ± 0,41 et 7,33 ± 2,32) avec un plus grand nombre d'ovocytes matures vitrifiés (respectivement pour les deux premiers groupes 2,42 ± 0,49 et 4,33 ± 2,03). Pour les patientes du troisième groupe, l'association des trois procédures a permis l'obtention de 8,93 ± 1,04 ovocytes par aspiration folliculaire in vivo puis de 2,93 ± 0,51 ovocytes par l'extraction ex vivo sur la pièce d'ovariectomie [**Hourvitz 2015**] (NP 4).

L'efficacité de la maturation in vitro d'ovocytes recueillis ex vivo en fonction de l'âge a été étudiée chez 130 adultes (27,6 ± 5,6 ans) et 6 filles prépubères (8,7 ± 2,3 ans) [**Fasano 2017**]. Un plus grand nombre d'ovocytes a été recueilli en prépubère qu'en postpubère (11,5 ± 8,0 versus 3,8 ± 4,2, respectivement, p < 0,001) mais avec un plus grand nombre d'ovocytes en dégénérescence (35,5 % versus 17,1 %, respectivement, p < 0,001). De même, en prépubère, moins d'ovocytes matures ont été obtenus après maturation in vitro (10,3 % *vs* 28,1 % ; p = 0,002). Au vu de leur expérience, les auteurs suggèrent de ne pas recueillir des ovocytes ex vivo chez des enfants de moins de 5 ans et soulèvent la question de l'altération de la qualité des ovocytes des follicules antraux contenus dans l'ovaire prépubère.

Deux naissances ont été rapportées dans le cadre de la préservation de la fertilité avant traitement de cancer, avec des ovocytes immatures recueillis ex vivo sur une pièce d'ovariectomie pour cancer de l'ovaire, puis maturés in vitro, fécondés puis congelés au stade

embryonnaire [**Prasath 2014, Uzelac 2015**]. Sur une série de 8 patientes, une naissance a été rapportée par Kedem et al. après maturation in vitro d'ovocytes, sans pouvoir cependant différencier s'il s'agissait d'ovocytes prélevés en ex vivo ou in vivo dans la mesure où les deux techniques avaient été utilisées [**Kedem 2017**] (NP 4).

Synthèse – Q3 « Combinaison de différentes techniques de préservation de la fertilité »

Conclusions des données de la littérature

- Une petite série de patientes a montré la faisabilité d'une stimulation ovarienne suivie d'une cœlioscopie le jour de la ponction ovocytaire pour prélèvement chirurgical complémentaire de tissu ovarien en vue d'une cryoconservation de tissu ovarien (NP 4).

- Il est aussi possible de réaliser une cœlioscopie première pour prélèvement et cryoconservation de tissu ovarien suivie d'une stimulation ovarienne de l'ovaire restant. Dans ce cas, le risque théorique serait de disposer de moins d'ovocytes matures à vitrifier. Cependant, deux études cas-témoins n'ont pas montré d'effet délétère d'un prélèvement de tissu ovarien par hémi-ovariectomie unilatérale ou par biopsie bilatérale des ovaires sur le nombre total d'ovocytes matures, ni sur le nombre d'embryons de bonne qualité qui peuvent en être obtenus (NP 4).

- Des ovocytes immatures peuvent être prélevés ex vivo sur du tissu ovarien prélevé chirurgicalement, pour maturation in vitro, quand le prélèvement de tissu ovarien a été réalisé en vue d'une cryoconservation.

Discussion – avis d'experts

La combinaison de techniques associant prélèvement chirurgical de tissu ovarien et stimulation ovarienne prend environ deux semaines et augmenterait le nombre de gamètes auto-conservés en permettant de cryoconserver à la fois du cortex ovarien et des ovocytes matures. Il est possible de commencer la stimulation ovarienne un ou deux jours avant la cœlioscopie pour prélèvement chirurgical. Il n'existe pas de séries rapportant des taux de grossesse après les stratégies de double prélèvement exposées ci-dessus. Depuis la publication de trois séries en 2011, 2013 et 2014, il n'y a pas à notre connaissance d'autres expériences publiées sur ces stratégies de combinaison de techniques de préservation de la fertilité.

Concernant la combinaison stimulation ovarienne avant CTO, l'expérience personnelle des experts en biologie de la reproduction du groupe de travail a noté des difficultés techniques de préparation du tissu ovarien contenant des corps jaunes hémorragiques avec un cortex aminci qui gênaient la confection de petits fragments de cortex congelables. Ainsi, l'expérience de terrain fait suggérer de réaliser en premier le prélèvement de tissu ovarien avant stimulation ovarienne.

Le prélèvement ex vivo d'ovocytes en vue de MIV permettrait théoriquement de cryoconserver des ovocytes en plus du tissu ovarien. Toutefois, ce bénéfice théorique n'est pas à ce jour clairement défini.

Recommandations du groupe de travail

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 coelioscopie 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).

4.4. Q4 – Groupe FEMME : Quel suivi de la fertilité après cancer ?

4.4.1. Introduction

Plusieurs arguments indiquent la nécessité d'un suivi systématique de la fonction reproductrice chez la femme en âge de procréer, traitée pour cancer :

- diminution de la réserve ovarienne induite par certains agents de chimiothérapie ou par la radiothérapie pelvienne, pouvant induire des troubles de la fertilité voire une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) qu'il conviendra de prendre en charge ;

- selon le degré de récupération de la fonction ovarienne, possibilité de discuter de l'intérêt d'un second temps de préservation de la fertilité à distance des traitements de la maladie et avant la survenue d'une IOP ;

- possibilité d'évaluer et de traiter de façon précoce les séquelles post-cancer liées aux traitements : carence en œstrogènes, impact sur la santé sexuelle. Le suivi de l'impact du cancer et des traitements sur la santé sexuelle fait l'objet de recommandations spécifiques et ne sera pas traité dans ce chapitre (référentiels de l'AFSOS[54] et recommandations de bonnes pratiques cliniques « Préservation de la sexualité chez les patientes et les patients atteints de cancer » en cours de labellisation par l'INCa au moment de la publication du présent document).

4.4.2. Modalités du suivi après traitement du cancer

Analyse des données

Suivi des cycles menstruels et de la réserve ovarienne reflétée par l'AMH après traitement

Le groupe de travail rappelle que la récupération de cycles menstruels n'est pas forcément corrélée à la persistance d'une réserve folliculaire suffisante pour garantir la fertilité future. L'AMH est une hormone sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules en croissance quel que soit leur stade de développement et en est donc le reflet quantitatif direct. Son taux plasmatique est par voie de conséquence étroitement corrélé au compte échographique des follicules antraux (CFA). Le taux plasmatique d'AMH est en revanche un reflet indirect du pool de follicules primordiaux [**Hagen 2011, Kelsey 2012**].

Le dosage de l'AMH est très utilisé en AMP ainsi qu'en préservation de la fertilité pour ajuster les doses de gonadotrophines, afin d'optimiser la réponse ovarienne à la stimulation ovarienne et le nombre d'ovocytes recueillis [**Dewailly 2014**]. Le dosage d'AMH offre l'avantage d'être stable au cours du cycle, reproductible d'un cycle à l'autre et, d'être reproductible quel que soit le laboratoire grâce à l'émergence de dosages automatisés.

Dosage du taux d'AMH après chimiothérapie

Le retour des cycles menstruels après traitement est insuffisant pour évaluer la toxicité des traitements sur la réserve ovarienne ainsi que sur la fertilité ultérieure (NP1). En effet, l'hormone antimüllérienne (AMH) est un indicateur direct de la cohorte des follicules ovariens

[54] https://www.afsos.org/fiche-referentiel/cancer-vie-sante-sexuelle/

en croissance, et un marqueur quantitatif indirect du pool de follicules primordiaux, tel que suggéré dans plusieurs études rapportées dans une revue de la littérature [**Morgan 2012**]. Les valeurs d'AMH sont significativement plus basses chez les femmes antérieurement traitées par chimiothérapie à l'âge adulte ou durant l'enfance comparativement à des femmes non traitées du même âge [**Krawczuk-Rybak 2013, Decanter 2014**] (NP3, NP4).
Les études longitudinales s'intéressant aux variations des valeurs d'AMH chez des femmes adultes avant et après les traitements permettent d'appréhender indirectement le degré de perte folliculaire et la toxicité des traitements. Des études prospectives de cohorte avec mesures systématiques et rapprochées d'AMH sérique avant, pendant et après la chimiothérapie chez de jeunes femmes traitées pour lymphomes, ont montré que l'AMH était un marqueur en temps réel de la déplétion mais également de la récupération folliculaire [**Decanter 2010, Dillon 2013**] (NP2). D'autres études longitudinales, menées dans le cadre de cancers du sein ou de lymphomes, ont montré une chute significative et profonde des taux d'AMH dès le début de la chimiothérapie puis une ré-ascension plus ou moins précoce et partielle des taux durant la première année de suivi malgré de bons taux de retour des cycles menstruels [**Anderson 2006**] (NP2) ; [**Decanter 2010**] (NP2) ; [**Dillon 2013**] (NP2) ; [**Demeestere 2013**] (NP2) ; [**Anderson 2018a, Anderson 2018b**] (NP2) ; [**Dezellus 2017**] (NP2) ; [**Hamy 2014**] (NP4). Seules les femmes jeunes traitées pour lymphome avec un protocole sans agents alkylants (ABVD) récupèrent ad integrum leur taux d'AMH initial dès le 6ème mois après la fin du traitement, laissant supposer une absence de toxicité de ce protocole sur la réserve ovarienne [**Decanter 2010, Dillon 2013, Anderson 2018b**] (NP2).

En plus de la nature et de la dose des agents reçus, le retour d'une fonction ovarienne endocrine est influencé par l'âge et le taux d'AMH au moment du diagnostic [**Anderson 2011, Dillon 2013, Su 2014, Dezellus 2017, Perdrix 2017**] (NP2).

Quatre études longitudinales réalisées chez l'enfant et l'adolescent ont mis en évidence des cinétiques de variations d'AMH similaires à celles de l'adulte [**Brougham 2012, Dillon 2013, Morse 2013, Gupta 2016**] (NP4). Les phases de variation de la sécrétion d'AMH après chimiothérapie ne semblent pas influencées par le statut pubertaire [**Brougham 2012**] (NP4).

Taux d'AMH et cycles menstruels après cancer

L'analyse du retour des cycles menstruels après traitement est plus aisée dans les populations de femmes avec cancer du sein car elles ne prennent pas de contraception hormonale orale. Dans la majorité des études précitées concernant des femmes jeunes de moins de 45 ans traitées pour cancer du sein ou lymphome, le retour des cycles menstruels a lieu lors de la première année avec plus de 80 % de femmes retrouvant des cycles menstruels spontanés à un an de suivi. Récemment, il a été montré une meilleure prédictivité du retour des cycles en ayant recours à une technique de dosage ultra-sensible pour les valeurs basses et ultra basses d'AMH dès la fin de la chimiothérapie [**Decanter 2014**] (NP4). La ré-ascension du taux d'AMH précède ou est contemporaine du retour des cycles [**Decanter 2014**]. Une autre étude, réalisée chez des femmes jeunes traitées pour cancer du sein, a mis en évidence deux types de récupération de la fonction ovarienne, l'une rapide avec retour des règles lors des six premiers mois (50 % de la population), l'autre plus tardive indépendante de l'âge, du poids et du protocole de chimiothérapie, suggérant ainsi une variabilité intrinsèque interindividuelle de la sensibilité ovarienne à la chimiothérapie [**Decanter 2018a**] (NP2). Avec la même technique de dosage ultra-sensible de l'AMH, Anderson et al. ont montré qu'un taux d'AMH indétectable à la fin de la chimiothérapie était prédictif de non récupération de la fonction ovarienne avec

survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée [**Anderson 2017**] (NP4). Ces informations sont importantes non seulement pour la fertilité future mais aussi sur le plan oncologique ; en effet, dans les cas d'AMH indétectable, il est préconisé de procéder à une réévaluation de l'indication des thérapeutiques hormonales adjuvantes pour les cancers hormono-dépendants [**Anderson 2017**] (NP4).

Pour les femmes qui gardent des cycles menstruels spontanés malgré des valeurs basses d'AMH, il est difficile d'établir un pronostic quant aux chances de grossesses ultérieures. En effet, les études prospectives avec suivi au long terme d'une population de femmes traitées antérieurement pour cancer sont peu nombreuses. Hamy et al. [**Hamy 2016**] (NP4) ont étudié rétrospectivement dans le cadre de l'essai OBAMA les liens entre valeurs d'AMH avant et en fin de traitement et les grossesses après traitement pour cancer du sein. Aucun lien entre AMH et survenue de grossesse n'a été établi sur une médiane de suivi de 59 mois. Si le lien entre AMH basse et chances de grossesse reste difficile à établir, il existe en revanche de forts arguments pour une réduction significative de la fenêtre de conception. Wallace et Kelsey ont observé dans une population de femmes « tout-venant » que, passé un certain seuil de taux plasmatiques d'AMH, il existait une brusque accélération physiologique de la déplétion folliculaire avec une cassure nette dans le tracé de la courbe après 37,5 ans [**Wallace 2010**] (NP4). Ce modèle pourrait s'appliquer aux femmes ayant reçu un traitement gonadotoxique et ayant un taux d'AMH significativement plus bas en post-cancer. Une étude de cohorte menée chez 1 109 survivantes de cancer traitées pendant l'enfance montre un âge moyen de survenue de ménopause de 44 ans, qui est significativement avancé par rapport à celui de la population générale [**Thomas-Teinturier 2013**] (NP4). Ces arguments, auxquels s'ajoute la mise en différé du projet de grossesse d'au moins 2 à 5 ans après la fin des traitements, permettent de penser que les femmes traitées pour un cancer auront une fenêtre de fertilité plus étroite.

Fertilité après cancer

L'étude épidémiologique rétrospective de Letourneau et al. a montré, par comparaison à la population générale, une incidence significativement plus élevée d'infertilité mais aussi d'insuffisance ovarienne prématurée chez 1 041 femmes de 18 à 40 ans antérieurement traitées pour hémopathies malignes, cancers du sein ou tumeurs gastro-intestinales [**Letourneau 2012**] (NP4). Des données similaires en termes de baisse de la fertilité et d'insuffisance ovarienne ont été observées dans une population de femmes traitées pour un cancer pendant l'enfance ou l'adolescence [**Gerstl 2018a**] (NP4). Une récente méta-analyse de 14 études incluant 744 jeunes femmes ayant bénéficié d'auto- ou allogreffe de moelle osseuse pour hémopathie maligne a mis en évidence un taux de grossesse spontané significativement abaissé [**Gerstl 2019**] (NP1).

Une revue systématique suivie d'une méta-analyse chez de jeunes femmes traitées par chimiothérapie pour cancer du sein a rapporté un taux de grossesse global abaissé de 14 % dans l'analyse de sous-groupes d'études cas-contrôle ou de cohorte avec appariement (n = 1 287 patientes) [**Gerstl 2018b**] (NP1). Le taux de fausse-couche chez ces femmes était de 12 %. Comparativement à la population générale, l'incidence de grossesse après cancer du sein était de 40 % plus faible. L'étude de Stensheim et al. sur 27 556 survivants, dont 1 240 femmes traitées entre 16 et 45 ans, a montré une diminution des chances de grossesse de 67 % chez les femmes traitées pour cancer du sein comparativement à la population générale

après ajustement sur l'âge, le niveau socio-éducatif, la parité et la période de diagnostic. Cette étude a confirmé que les femmes sont davantage pénalisées concernant leur fertilité ultérieure que les hommes [**Stensheim 2011**] (NP4). Une autre étude rétrospective issue des registres écossais a concerné des femmes âgées de 39 ans et moins au moment du diagnostic (n = 23 201 dont 10 271 femmes nullipares) qui ont été appariées sur l'âge à des femmes issues de la population générale [**Anderson 2018a**] (NP4). L'incidence des grossesses spontanées était significativement plus basse, quel que soit le cancer, avec des baisses plus importantes après cancers du sein, du col utérin, du tissu cérébral et leucémies. Depuis quelques années, il faut souligner une diminution plus importante des chances de grossesse après lymphome du fait de traitements plus agressifs afin de diminuer l'incidence des rechutes [**Anderson 2018a**] (NP4). Ces résultats corroborent l'étude des registres allemands de Behringer et al. qui ont colligé les données de 2 412 patients traités pour lymphome hodgkinien dont 50 % de femmes traitées par le protocole BEACOPP. La reprise des cycles menstruels a été décrite comme très aléatoire quand ce protocole était appliqué après 30 ans avec 34 % de patientes présentant des signes d'insuffisance ovarienne prématurée [**Behringer 2013**] (NP4).

La majorité des données de la littérature provient d'études rétrospectives. La principale limite est l'absence de connaissance du nombre de femmes ayant essayé de concevoir, rapporté aux nombres de grossesses et accouchements. Par ailleurs, d'autres biais s'additionnent avec notamment la crainte des patientes d'être confrontées à une rechute de leur maladie si elles sont enceintes ; par conséquent les chiffres en termes d'incidence de l'infertilité sont sans doute majorés et partiellement biaisés.

Faut-il proposer une préservation de la fertilité (PF) après cancer ?

Le groupe de travail rappelle qu'il s'agit ici d'un avis d'experts issu de la pratique quotidienne et basé sur un faisceau d'arguments issus de la littérature. Malgré les progrès et les développements indéniables des techniques de PF, le nombre de patientes pour qui ces techniques sont réalisables avant l'instauration du traitement anticancéreux reste faible[55].

La question se pose ainsi de proposer une préservation de la fertilité aux femmes en âge de procréer qui ont eu un cancer et dont la fenêtre de fertilité est raccourcie. Le faible taux de femmes ayant bénéficié d'une PF a de nombreuses raisons, parfois associées entre elles : difficultés logistiques, altération de l'état général, réserve ovarienne déjà altérée au moment du diagnostic, contre-indication aux traitements de stimulation ou à la coelioscopie, urgence de mise en place des traitements ou parfois défaut d'information dédiée. Il faut ajouter à cela les cancers diagnostiqués et traités durant l'enfance, limitant les possibilités de préservation de la fertilité et exposant les patientes à une réduction significative de la fenêtre conceptionnelle. De même, lorsqu'une procédure de stimulation ovarienne pour auto-conservation ovocytaire a été réalisée, il est rare qu'un seul recueil permette de cryoconserver suffisamment d'ovocytes pour offrir des chances élevées de grossesse ultérieures après utilisation. Il reste également beaucoup d'interrogations concernant la qualité des ovocytes congelés au moment de la maladie.

L'ensemble de ces arguments ajouté à la réduction significative de la fenêtre conceptionnelle, la mise en différé du projet de grossesse de 2 à 5 ans après la fin du traitement notamment

[55] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Preservation-de-la-fertilite-et-cancer-Estimation-de-la-population-concernee

pour les cancers du sein hormono-sensibles, et le risque d'insuffisance ovarienne prématurée peuvent amener à proposer chez les femmes encore réglées -avec accord préalable de l'oncologue- des cycles de stimulation ovarienne à distance du traitement anticancéreux en vue d'un ou plusieurs recueils ovocytaires complémentaires. Ces procédures doivent avoir lieu suffisamment à distance des traitements pour éviter l'effet mutagène des produits et s'écarter de la période d'incidence maximale des rechutes. Un à 3 cycles de recueils peuvent être proposés pour obtenir un nombre optimal d'ovocytes et accroître les chances de grossesse ultérieure. Il n'y a pas à ce jour d'études de cohorte de préservation de la fertilité par congélation d'ovocytes chez des patientes ayant une mauvaise réserve ovarienne d'origine iatrogène. Cette perspective d'un deuxième temps de préservation de fertilité après la maladie ne doit pas faire négliger la proposition de préservation avant le traitement de la maladie car, hélas, une proportion non négligeable de patientes ne retrouvera pas une réserve ovarienne suffisante ou sera en IOP post-traitement. À notre connaissance, il n'existe pas d'étude spécifique de cohorte de femmes ayant bénéficié d'une PF post-chimiothérapie.

Pour rappel, chez la jeune femme traitée pour un cancer dans l'enfance, une revue de la littérature rédigée par un groupe de travail multidisciplinaire composé de médecins oncologues de pédiatres français et de médecins spécialisés en préservation de fertilité a rédigé des recommandations sur le suivi [**Sudour-Bonnange 2013**].

Pour les patientes traitées pour un cancer dans l'enfance ayant reçu un traitement à risque élevé d'insuffisance ovarienne

Un suivi endocrinologique avec évaluation du développement pubertaire et dosages hormonaux est indiqué dès l'âge théorique de la puberté afin de débuter si nécessaire un traitement hormonal substitutif.
Chez celles ayant une puberté spontanée, le suivi doit permettre de dépister une altération de la fonction ovarienne. Entre 15 ans et l'âge adulte, un bilan de réserve ovarienne avec dosage d'AMH et compte des follicules par échographie doit être proposé. Il est admis que l'augmentation de l'AMH plasmatique est régulière à partir de l'adolescence (13-14 ans) pour atteindre un plateau entre 20 et 25 ans [**Kelsey 2012**]. Il conviendra de comparer les taux obtenus avec une population témoin du même âge pour juger de l'opportunité d'un second temps de préservation de la fertilité.
Si la jeune fille a bénéficié d'une cryoconservation de tissu ovarien, la loi de bioéthique spécifie qu'elle doit recevoir à 18 ans une information éclairée à ce sujet. L'information sera donnée par un médecin spécialisé en médecine de la reproduction.

Pour les patientes traitées pour un cancer dans l'enfance ayant reçu un traitement à risque modéré

Au cours du suivi post thérapeutique, il est nécessaire de s'assurer que le développement staturo-pondéral et pubertaire (stade de Tanner) est normal. Après la puberté ou un an après la fin du traitement anti-cancéreux, il est préconisé de réaliser un suivi de la fonction ovarienne.

En cas d'anomalie clinique ou biologique, un suivi auprès d'un endocrinologue est indiqué (une supplémentation hormonale peut être nécessaire).

En l'absence d'anomalie, la jeune fille doit être informée du risque d'insuffisance ovarienne prématurée avant 40 ans et des conséquences sur sa fertilité. Un contact auprès d'un médecin

spécialisé en médecine de la reproduction est à proposer entre 15 ans et l'âge adulte. Il indiquera la surveillance préconisée. Si au cours du suivi, il est observé une diminution de la réserve ovarienne et que la jeune femme n'a pas d'enfant ni de projet de grossesse dans un avenir proche, une cryoconservation ovocytaire pour une utilisation future peut lui être proposée.

Pour les patientes traitées pour un cancer dans l'enfance ayant reçu une radiothérapie pelvienne

Un suivi gynécologique rapproché est nécessaire par un gynécologue informé des effets post-radiques sur l'utérus. En cas de grossesse, celle-ci doit être considérée comme une grossesse à risque et être surveillée avec une attention particulière.

Synthèse Q4 – « Quel suivi de la fertilité après cancer ? »

Conclusions des données de la littérature

- En l'absence de traitement antigonadotrope entraînant une aménorrhée, la récupération des cycles menstruels se fait dans la majorité des cas durant la première année qui suit la fin de la chimiothérapie (NP 2).

- Chez la femme en âge de procréer, le suivi longitudinal de l'AMH avant et un an après traitement permet d'évaluer la perte folliculaire et la toxicité ovarienne des différents protocoles de chimiothérapie (NP 2).

- En cas de traitement à haute dose d'alkylants, même en cas de récupération de cycles menstruels normaux, les valeurs d'AMH sont significativement et définitivement abaissées (NP 2).

- La persistance d'une AMH basse au-delà d'un an après la fin d'une chimiothérapie reste compatible avec la survenue d'une grossesse spontanée. C'est cependant un indicateur d'un risque élevé d'insuffisance ovarienne prématurée (NP 1).

Discussion – avis d'experts

Le groupe de travail rappelle que l'interprétation de l'AMH est délicate et qu'elle est soumise à de nombreux facteurs (contraception, âge, maladie…). En général, une diminution de 20 à 30 % de l'AMH est observée après 6 mois de contraception orale.

Le groupe de travail rappelle que la récupération des cycles menstruels n'est pas le reflet de la réserve ovarienne sous-jacente.

Malgré l'absence de larges études de cohorte concernant la préservation de la fertilité à distance de la maladie, le groupe d'experts s'accorde à reconnaître un faisceau d'arguments en faveur d'un deuxième temps de préservation de la fertilité. Une vitrification d'ovocytes matures après stimulation de l'ovulation, à distance des traitements, peut être proposée après accord de l'oncologue.

Ces procédures peuvent être envisagées si la patiente présente des cycles menstruels spontanés et si l'AMH est détectable. Le groupe d'experts reconnaît ne pas pouvoir indiquer

de valeurs seuils minimales d'AMH et/ou de nombre de follicules antraux à partir desquels la stimulation ovarienne serait récusée. La réflexion quant à une indication de préservation de la fertilité après cancer doit tenir compte de l'âge de la patiente et de ses chances de grossesse ultérieure.

Les experts rappellent quelques exemples de situations particulièrement concernées par une indication de préservation de la fertilité à distance des traitements : cancer de l'enfant devenu adulte, réserve ovarienne altérée après chimiothérapie de risque faible /intermédiaire chez une femme n'ayant pas bénéficié d'une préservation de la fertilité avant traitement, préservation de la fertilité après traitement néoadjuvant de cancer du sein. Dans ce dernier cas, la stimulation ovarienne sera réalisée au cours d'une fenêtre thérapeutique de l'hormonothérapie choisie en concertation avec l'oncologue.

Les experts rappellent que dans la loi de bioéthique, "le mineur devenu majeur bénéficie d'une consultation pluridisciplinaire qui actualise, complète, et renforce son information. Le patient est ensuite consulté chaque année sur son souhait de poursuivre ou non la conservation et, s'il ne souhaite pas la poursuivre, le patient est invité à consentir au don, à la recherche ou à l'arrêt de conservation".

Recommandations du groupe de travail

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 germinal 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).

5 Argumentaire - Groupe HOMME

5.1 Q1 – Groupe HOMME : à qui devrait-on conseiller la préservation de la fertilité (informer et agir) ?

5.1.1. Rappel physiologique sur le testicule et les effets toxiques de la chimiothérapie ou de la radiothérapie sur les cellules souches spermatogoniales

Le testicule associe deux fonctions : une fonction endocrine exercée par les cellules de Leydig situées dans le tissu interstitiel aboutissant à la synthèse des androgènes testiculaires et une fonction exocrine qui correspond à la spermatogenèse au sein des tubes séminifères. La spermatogenèse est le processus d'élaboration des gamètes mâles (spermatozoïdes) à partir des cellules souches germinales (spermatogonies souches). La spermatogenèse est un processus cellulaire et moléculaire complexe comportant trois phases principales qui vont se dérouler de manière continue de la puberté à la sénescence :

- la prolifération et la différenciation des cellules souches spermatogoniales (CSS) ;
- la méiose des spermatocytes aboutissant à la production de cellules haploïdes, les spermatides rondes ;
- la spermiogenèse, étape de différenciation et de maturation cellulaire des spermatides rondes en spermatozoïdes.

Durant la période infantile ou pré-pubère, les tubes séminifères contiennent des cellules de Sertoli immatures et presque exclusivement des CSS. L'initiation de la spermatogenèse intervient entre 10 et 12 ans, et le testicule peut produire des spermatozoïdes qualitativement et quantitativement normaux vers l'âge de 13-14 ans [**Nistal 1984**].
Après les étapes successives de divisions et de différenciation des spermatogonies A et B, les spermatogonies B vont entrer en méiose et permettre la production de spermatides rondes. La spermiogenèse va permettre la différenciation des spermatides rondes en spermatozoïdes, associant plusieurs transformations qui confèrent au spermatozoïde la capacité d'assurer la transmission du génome paternel à l'ovocyte au moment de la fécondation, incluant l'acquisition de la forme définitive du noyau, les modifications de la composition et de la condensation de la chromatine, le développement de l'acrosome et la formation du flagelle.

Au total, la durée d'un cycle de spermatogenèse, entre la première division des spermatogonies et la spermiation, qui correspond à la libération des spermatozoïdes dans la lumière du tube séminifère, est de l'ordre de 74 jours chez l'homme.

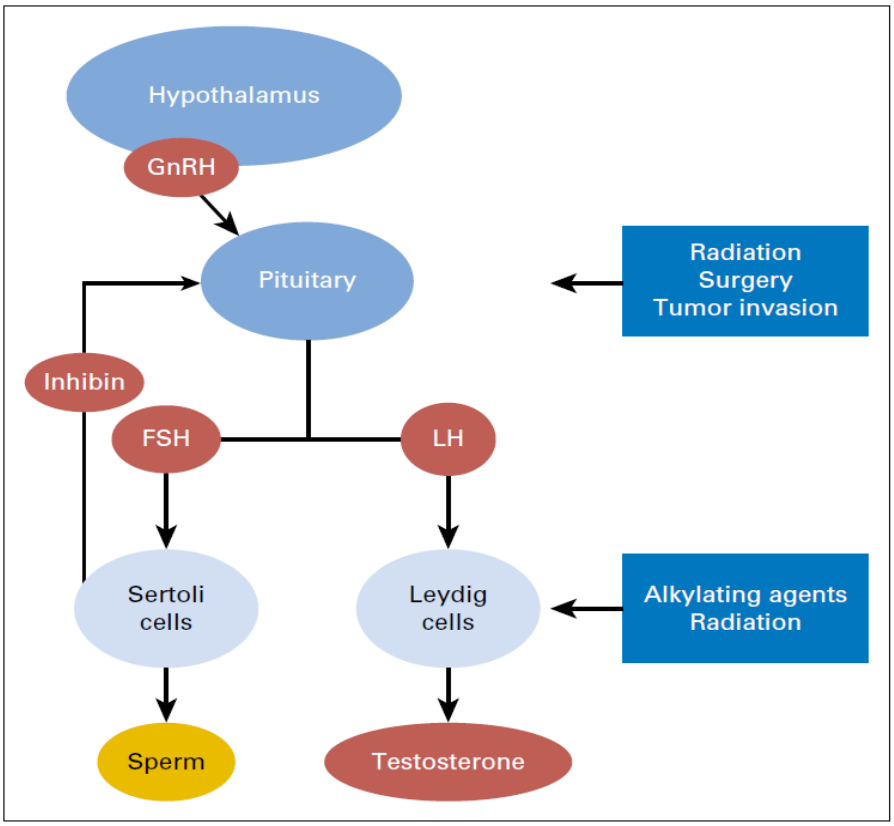
5.1.2. Sensibilité des cellules germinales masculines aux traitements par chimiothérapie et radiothérapie

Les traitements par chimiothérapie ou radiothérapie peuvent avoir un effet toxique sur les cellules germinales à différents stades de maturité. Cette toxicité peut être classée en trois catégories : **l'effet cytotoxique** entraînant la mort par apoptose des cellules germinales concernées et in fine la déplétion de cette catégorie de cellules, **l'effet mutagène** et **l'effet clastogène** entraînant des dommages à l'ADN du noyau des cellules germinales qui pourront ou non être transmises à la descendance en l'absence de réparation.

Les spermatogonies A pâle, spermatogonies différenciées qui présentent un fort taux d'auto-renouvellement, sont particulièrement sensibles à l'effet cytotoxique de la chimiothérapie et de la radiothérapie alors que les spermatogonies de type A dark, correspondant au pool de CSS et faiblement actives, présentent une résistance plus élevée à ces traitements [**Trost 2012**]. La perte des spermatogonies différenciées conduit à un arrêt temporaire de la spermatogenèse alors que la perte du pool des CSS peut conduire à une infertilité permanente à l'âge adulte caractérisée par une azoospermie non obstructive. À traitement gonadotoxique équivalent, l'âge des patients, une pathologie testiculaire préexistante et la susceptibilité individuelle à la toxicité de traitements sont des facteurs additionnels qui peuvent altérer plus sévèrement l'épithélium séminifère et empêcher l'initiation ou la ré-initiation de la spermatogenèse à distance de l'arrêt du traitement [**Rives 2012**].

L'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'invasion tumorale, par la chirurgie ou la radiothérapie peut également avoir un impact indirect sur la spermatogenèse via une perturbation hormonale (cf. Figure 15).

FIGURE 15 : IMPACT DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX SUR L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE TESTICULAIRE [KENNEY 2018]



Le cancer lui-même, lorsqu'il intéresse directement le testicule, peut altérer la spermatogenèse, comme dans les tumeurs du testicule. Nous présenterons ci-dessous les différents types de tumeurs testiculaires chez l'enfant comme chez l'adulte avant de décrire l'impact des différents types de traitement sur la spermatogenèse.

5.1.3. Les tumeurs du testicule chez l'enfant

Chez l'adulte, la majorité des tumeurs testiculaires sont malignes ; a contrario, elles sont bénignes chez 29 à 48 % des enfants prépubères [**dos Santos Silva 1999**].

Les cancers du testicule représentent 1 % à 2 % des tumeurs solides chez l'enfant et voient leur incidence augmenter (+ 1,3 % par an), avec un pic plus élevé autour de l'âge de 2 ans et après 4 ans.
Les tumeurs du testicule de l'enfant sont principalement représentées par des tumeurs germinales et des tumeurs stromales, suivies par des tumeurs plus rares comme les gonadoblastomes ou les localisations secondaires de leucémies. Parmi les tumeurs germinales, la tumeur vitelline est de loin la tumeur maligne la plus fréquente chez le nourrisson, devant le tératome testiculaire. On retrouve :

- les tumeurs germinales :
  - tumeur vitelline (Yolk Sac Tumor, tumeur du yolk sac ou de tumeur du sinus endodermique)
  - tératome mature immature malin
  - séminome
  - tumeur germinale mixte

- les tumeurs du stroma testiculaire :
  - tumeurs à cellules de Leydig
  - tumeurs à cellules de Sertoli
  - autres tumeurs du stroma, tumeurs de la « granulosa »

- le gonadoblastome :
  - tumeurs des enveloppes
  - fibromes
  - leiomyome

- les tumeurs para testiculaires: rhabdomyosarcome

- les tumeurs secondaires (leucémie, lymphome).

La tumeur vitelline

C'est la plus fréquente des tumeurs germinales testiculaires prépubertaires. La tranche d'âge élective est l'enfant de moins de 2 ans. Les métastases rétropéritonéales sont rares (moins de 6 %). En cas de stade 1, la tumeur est limitée au testis. Si une chirurgie scrotale a été réalisée, toutes les marges sont négatives après résection complète du cordon. Les marqueurs tumoraux sont négatifs en tenant compte de leur demi-vie ; l'orchidectomie seule est suffisante suivie d'une surveillance.
Une chimiothérapie pourra s'avérer nécessaire en cas de persistance d'une élévation de l'alpha-fœto-protéine ou d'un stade tumoral plus avancé.

Le tératome

Le tératome représente par sa fréquence la deuxième tumeur testiculaire de l'enfant. Contrairement à l'adulte, la malignité est exceptionnelle ; il représente 20 à 30 % des tumeurs testiculaires prépubertaires ; l'âge moyen du diagnostic est de 1 à 2 ans.
La présence de calcification est évocatrice du diagnostic. Il n'a jamais été rapporté de cas de métastases dans les tératomes sur testicule pré-pubère.
En cas de chirurgie conservatrice du testicule pour tératome, il faut s'assurer que le tissu testiculaire péri-tumoral ne montre pas de modification pubertaire.
L'examen extemporané de la tumeur est rarement mis en défaut. Contrairement à l'adulte, les tumeurs sur testicule pré-pubère sont de type histologique pur, et il n'y a pas Cis dans le testicule péri-tumoral.

Les tumeurs à cellules de Leydig

Ces tumeurs, en général de petite taille, sont rares et toujours bénignes chez l'enfant avec un pic de fréquence autour de 4 ans. Sécrétant de la testostérone, des cortico-stéroïdes, des œstrogènes et de la progestérone, elles peuvent se manifester par une puberté précoce, accélérer la croissance pénienne, musculaire et squelettique. L'imagerie, n'étant pas caractéristique, l'exploration chirurgicale semble la règle, en cas de testicule unique, l'orchidectomie partielle peut être discutée. De plus, en cas de lésions bilatérales il faut avant toute chirurgie éliminer une hyperplasie congénitale des surrénales qui peut donner une hyperplasie nodulaire des testicules.

Les tumeurs à cellules de Sertoli

Ce sont des tumeurs très rares chez l'enfant, plus fréquentes en cas de syndrome de Peutz-Jeghers. Le traitement de référence reste l'orchidectomie ; certains auteurs comme Goswitz [**Goswitz 1996, Chang 1998**] ont proposé une surveillance.

Le gonadoblastome

Il survient exclusivement sur des testicules dysgénétiques dans le cadre d'une dysgénésie gonadique (10 à 30 %).
Le risque est la dégénérescence tumorale sur un mode séminomateux ou non séminomateux d'où la justification de réaliser l'ablation de ces gonades, en position ovarienne ou de cryptorchidie ; par contre, les testicules en position scrotale peuvent être conservés et surveillés [**Ciftci 2001**].

Le rhabdomyosarcome para testiculaire

Il représente 10 % des tumeurs testiculaires prépubertaires, et 7 à 10 % des rhabdomyosarcomes de l'enfant.

5.1.4. Les tumeurs du testicule chez l'adulte

Le cancer du testicule est rare puisqu'il concerne 1 à 1,5 % seulement des cancers de l'homme. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme jeune, entre 20 et 35 ans avec deux pics de fréquence lors de la troisième décade pour les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) et lors de la quatrième décade pour les tumeurs germinales séminomateuses (TGS). L'incidence est en augmentation depuis les années 90 mais la mortalité a diminué de 40 %. Chez l'adulte, toute tumeur testiculaire est un cancer jusqu'à preuve du contraire. On retrouve :

Les tumeurs germinales (90 à 95 %)

- Séminomes
- Tumeurs non séminomateuses :
    - carcinome embryonnaire
    - choriocarcinome
    - tératome
    - tumeur du sac vitellin

Les tumeurs non germinales (5 à 10 %)

- Stroma gonadique spécialisé :
    - tumeurs à cellules de Leydig
    - tumeurs à cellules de Sertoli
- Gonadoblastome
- Adénocarcinome du rete testis

Les tumeurs secondaires

- Lymphomes
- Leucémie aiguë lymphoblastique
- Métastases : prostate, poumon, mélanome, rein…

La néoplasie germinale intratubulaire (NGIT)

Elle correspond à un état tumoral pré-invasif à risque d'évolution vers un cancer testiculaire estimé à 50 % dans les 5 ans. Elle est retrouvée dans 90 % des cas au niveau du parenchyme testiculaire adjacent à la tumeur sur les pièces d'orchidectomie (recherche en cas d'orchidectomie partielle).

5.1.5. Traitement chez l'enfant – analyse des données

La chirurgie

Il faut tenir compte de la spécificité pédiatrique des tumeurs testiculaires qui sont le plus souvent bénignes. Cependant, une attention particulière devra être portée à l'adolescent où les tumeurs malignes sont plus fréquentes.

Ci-après les principales recommandations nationales existantes relatives à la chirurgie chez l'enfant pouvant avoir un impact sur la fertilité à l'âge adulte :

Orchidectomie par voie inguinale

- Alpha-fœtoprotéine (AFP) élevée ;
- rhabdomyosarcome suspecté ;
- chirurgie conservatrice non envisageable sur les données de l'échographie.

Chirurgie conservatrice
Elle est proposée pour une tumeur échographiquement bien délimitée, laissant une partie de parenchyme normal sans élévation du taux d'AFP.

Le taux de l'AFP est un paramètre majeur à prendre en considération. L'évolution normale de ce taux dans les premiers mois de vie peut rendre difficile le choix du traitement chez le nourrisson :

- entre 6 et 12 mois, orchidectomie de principe si le taux de l'APF est supérieur à 100 ng/ml ;
- après 1 an, orchidectomie de principe si le taux d'AFP est supérieur au taux normal de l'adulte.

Chez l'enfant, la chirurgie partielle est rapportée depuis longtemps pour les lésions bénignes : tératome, kyste épidermique et tumeur à cellules de Leydig.

Chez l'enfant, la chirurgie conservatrice testiculaire pour des tumeurs bénignes est rapportée depuis longtemps, en particulier devant des images évoquant un kyste épidermique [**Rushton 1993**], un tératome (considéré comme bénin en pré-pubère) [**Metcalfe 2003, Woo 2016**], ainsi que devant une lésion évoquant une tumeur à cellules de Leydig.

L'association entre le cancer du testicule et les anomalies du spermogramme est largement démontrée [**Hotaling 2013**] avec un niveau d'anomalies de la spermatogenèse supérieur à ce qui peut être attribué à l'effet tumoral local ou au degré d'implication systémique de la lésion. Les études histologiques montrent une prévalence élevée de troubles de la spermatogenèse dans le testicule sain.

Le traitement du cancer du testicule peut être multimodal comprenant l'orchidectomie, la chimiothérapie systémique gonadotoxique et la radiothérapie.

L'orchidectomie entraîne la perte de tissu gonadique et la diminution subséquente de la production de spermatozoïdes [**Petersen 1998**]. Le traitement chirurgical du cancer du testicule affecte la fertilité de manière plus évidente. Tout d'abord, l'orchidectomie élimine le tissu testiculaire malade et sain. Chez l'adulte, un mécanisme compensatoire a été observé dans la production de spermatozoïdes dans le tissu testiculaire restant ; cependant, cela n'a pas été étudié chez les garçons pré-pubères [**Rombaut 2016**]. Il existe néanmoins une reprise de la spermatogénèse après orchidectomie. En effet, Herr et al. ont retrouvé un taux de paternité rapporté de 65 % chez les hommes ayant subi une orchidectomie unilatérale pour un cancer du testicule de stade I [**Herr 1998**].

Le curage ganglionnaire rétropéritonéal (RPLND) peut potentiellement endommager fréquemment les nerfs sympathiques qui innervent les vésicules séminales et le col de la vessie entraînant une éjaculation rétrograde [**Leiter 1967**]. Un curage unilatéral sélectif comme décrit par Donohue et al. permet de conserver l'éjaculation antérograde [**Donohue 1991**]. Une éjaculation antérograde postopératoire est retrouvée chez 90 % des patients [**Pearce 2013**].

Le recueil du sperme est possible chez les hommes qui maintiennent ou récupèrent un certain degré de spermatogenèse après traitement même dans le cadre de l'éjaculation rétrograde. Un traitement médical utilisant des agonistes alpha-adrénergiques permet de restaurer temporairement l'éjaculation antérograde [**Mehta 2015**]. L'utilisation d'un recueil post-

éjaculatoire du sperme dans la vessie est également possible pour les hommes qui échouent au traitement médical ou qui ne le tolèrent pas.

Les hommes atteints de cancer du testicule sont plus susceptibles d'être référés à un spécialiste de la fertilité que les hommes atteints d'autres types de cancer, peut-être parce qu'ils sont déjà pris en charge par un urologue [**Hotaling 2013**].

La radiothérapie (RT)

L'épithélium germinal est très sensible aux effets de l'irradiation. L'impact de la RT sur les testicules diffère de celui sur les ovaires. Les paramètres à prendre en compte pour évaluer le risque sur la fertilité sont la dose totale sur les testicules (le risque augmente avec la dose), le fractionnement (une dose fractionnée augmente le risque à la différence des ovaires), l'âge lors du traitement (un jeune âge est un facteur protecteur, à la différence de l'impact de la RT sur les cellules de Leydig), l'état de la fertilité pré-traitement (chez les jeunes adultes, si la fertilité ou les paramètres spermatiques sont altérés avant l'irradiation, l'impact de la RT sera plus important).

La vitesse d'apparition de l'azoo/oligospermie, les chances et le temps de récupération de la spermatogenèse sont des caractéristiques liées à la dose reçue par les testicules.

Les données pour établir un seuil de risque d'infertilité définitive manquent en raison d'une médiane de suivi souvent trop faible. Plusieurs années sont parfois nécessaires pour voir la reprise d'une spermatogenèse :

- des effets transitoires (3-48 mois), de type azoospermie non obstructive, peuvent être notés dès de très faibles doses (0,1-0,35 Gy) avec un délai d'apparition inversement corrélé à la dose reçue ;
- des doses de 2-3 Gy peuvent provoquer une azoospermie prolongée (quelques mois à plusieurs années (parfois pendant une durée supérieure à 10 ans)), voire définitive ;
- des doses supérieures à 6 Gy entraînent la plupart du temps une azoospermie définitive ou très longue (> 10 ans) (effet sur le pool de cellules souches spermatogoniales).

Irradiation corporelle totale (ICT)
Elle est associée à une défaillance significative des cellules germinales (mais pas une stérilité définitive chez 100 % des patients).

Une RT cérébrale peut entraîner une insuffisance hormonale, qui si non substituée, aura un retentissement sur la fertilité. Une irradiation de l'axe hypophyse-hypothalamus est un facteur de risque bien connu de déficit(s) endocrinien(s), particulièrement chez les enfants. L'axe le plus souvent touché est l'axe sur l'hormone de croissance. Une insuffisance sur l'axe FSH/LH n'a été retrouvée qu'après des doses de 30-40 Gy. Des doses plus faibles chez des jeunes garçons pré-pubères peuvent être responsables d'une puberté précoce, sans impact sur la fertilité.

Radiothérapie testiculaire
Cette partie a repris les principales données publiées dans les recommandations nationales ou internationales publiées dans les dix dernières années [**Ash 1980, Wallace 2005, Levine 2010, Jahnukainen 2011, Rousset-Jablonski 2015, Vakalopoulos 2015, Skinner 2017, De Sanctis 2018**]. Ces recommandations sont concordantes et de bonne qualité méthodologique

(selon la grille AGREE), ne justifiant donc pas une mise à jour de la revue systématique. Les points importants sont rapportés ici.

Tout d'abord, la revue systématique de Ash et al. [**Ash 1980**] décrit les résultats de plusieurs études qui ont évalué l'impact de différentes doses de radiothérapie sur la spermatogenèse lors de traitements fractionnés pour pathologie carcinologique ([**Sandeman 1966**] (suivi de patients avec tumeur testiculaire), [**Hahn 1976**] (suivi de patients pour pathologies variées), [**Speiser 1973**] (suivi de patients avec LH), [**Smithers 1973**] (suivi de patients avec LH) (cf. Figure 16

Figure 16).

FIGURE 16 : IMPACT DE DIFFÉRENTES DOSES DE RADIOTHÉRAPIE SUR LA SPERMATOGENESE, D'APRÈS ASH ET AL. 1980

Rounded doses cGy (rad)	Calculated dose to testis, cGy (rad)	Effect	Source of information
10–30	16–29 in 10–35 fractions over 2–7 weeks	Temporary oligospermia	5 patients aged 22–51 years (Sandeman, 1966)
30–50	35 in 10–35 fractions over 2–7 weeks	Temporary aspermia at 4–12 months post-irradiation	2 patients aged 22 and 24 years (Sandeman, 1966)
	40–48 in 10–35 fractions over 2–7 weeks	100% temporary aspermia from about 5 months with full recovery by 48 months	7 patients aged 26–40 years (Sandeman, 1966)
50–100	53–97 in 10–35 fractions over 2–7 weeks	100% temporary aspermia from 3–17 months with recovery beginning at 8–26 months	19 patients aged 21–56 years (Sandeman, 1966).
	105–160 in 10–35 fractions over 2–7 weeks	100% temporary aspermia from 3–15 months with recovery beginning at 13–38 months	6 patients aged 23–44 years (Sandeman, 1966)
100–200	140–170 in 14–26 daily fractions of 5–15 cGy	100% temporary aspermia from about 2 months to at least 9 months	3 patients aged 24–33 years (Speiser *et al.*, 1973)
	118–228 in a total of 24–35 daily fractions	100% temporary aspermia from 3–15 months with recovery beginning at 11–20 months	11 patients aged 18–49 years (Hahn *et al.*, 1976)
200–300	210–312 in 10–35 fractions over 2–7 weeks	100% temporary aspermia (a certain percentage will suffer permanent aspermia) beginning at 1–2 months. Recovery begins in some cases at 12–14 years	5 patients aged 21–30 years (Sandeman, 1966)
	230–300 in 14–26 daily fractions of 5–15 cGy	100% aspermia beginning at about 2 months. No recovery observed up to 40 months.	7 patients aged 20–33 years (Speiser *et al.*, 1973)

Une autre ancienne source de données rapporte les résultats des études, éthiquement critiquables, mais scientifiquement rigoureuses et menées sur des volontaires sains, âgés de 25 à 52 ans [**Rowley 1974**] et recevant une irradiation testiculaire entre 0,08 et 6 Gy en dose unique, aux photons X de 250 kV, avec mesure dosimétrique précise. Des bilans avant et après radiothérapie avaient été réalisés ainsi que quelques biopsies. Ces données permettent de préciser l'impact sur le plan histologique et biologique. Les doses doivent être interprétées avec précaution car il s'agit de doses délivrées sans fractionnement, ce qui ne correspond pas à la plupart des radiothérapies délivrées actuellement, et avec des photons de basse énergie.

Les résultats de ces études sont :

- spermatogonies de type B sont les plus sensibles, quelle que soit la dose (anomalies morphologiques et quantitatives sur les spermatogonies dès 0,1 Gy – avec des différences entre les spermatogonies : 14 jours après une dose testiculaire de 1 Gy, et après biopsie :

il persistait 83 % des spermatogonies Ad, 11 % des spermatogonies Ap et 1 % des spermatogonies B) ;

- spermatocytes fonctionnellement altérés dès 2-3 Gy : n'allant pas jusqu'à la fin de la maturation (diminution de spermatozoïdes) et morphologiquement lésés entre 4 et 6 Gy ;
- spermatides altérés entre 4-6 Gy ;
- après 1-6 Gy : azoospermie survenant après un délai de 67 jours.

Ces données expliquent que la vitesse d'apparition des troubles observés sur le spermogramme est liée à la dose reçue : dans les 46 premiers jours après une dose de 4-6 Gy, alors qu'il faut attendre plus de 46 jours après des doses de 2-3 Gy, et 11 semaines après 0,5 – 0,78 Gy. En effet, à très faible dose, seules les spermatogonies Ap et les spermatogonies B, qui sont les cellules les plus radio-sensibles, sont touchées et entraînent un appauvrissement des compartiments suivants, qui sont moins radio-sensibles et donc non directement touchés (d'où un laps de temps avec un spermogramme restant normal) mais qui deviennent moins nombreux car moins ou non renouvelés. À plus forte dose, les autres lignées sont directement touchées, ce qui entraîne un spermogramme plus rapidement altéré.

En dose unique, dans l'étude sur volontaires sains, < 0,1 Gy aucun effet visible sur le spermogramme, 0,15 Gy oligospermie, 0,20 Gy azoospermie dans 10 % des cas, 0,35 Gy azoospermie dans 50 % des cas et à 1 Gy 90 % d'azoospermie et 1,50 Gy 100 % d'azoospermie.

Lorsqu'on compare ces données sur volontaires sains en dose unique et celles issues de la revue systématique de Ash et al. [**Ash 1980**] ou celles plus récentes de Maltaris et al. [**Maltaris 2006**], l'azoospermie survient pour des doses beaucoup plus faibles après fractionnement (100 % des patients à partir de 0,35-0,50 Gy fractionnés et à partir de 1,50 Gy en dose unique).

De nouveau, le temps de récupération dépend de la dose et du fractionnement. Sans fractionnement, la récupération débute au 6ème mois après 0,2 Gy, au 11ème mois après 2 Gy, au 24ème après 6 Gy. Après irradiation fractionnée, celle-ci débute au 6ème mois après 0,2 Gy, 9-18 mois si ~1Gy, 30 mois si 2-3Gy, 5 ans ou plus (ou pas de récupération) après 4-6 Gy [**Ash 1980**] [**Maltaris 2006**].

Comparant ces données, il faut néanmoins préciser qu'un certain nombre d'études incluses dans les revues n'avaient pas toutes des données de spermogrammes initiaux et que plusieurs études ont par ailleurs relevé des anomalies de spermogrammes plus fréquentes que dans la population générale en cas de maladie carcinologique (que ce soient des leucémies [**Sklar 1990**], des cancers testiculaires [**Hahn 1982, Aass 1991**] ou autres [**Redman 1987**]).

Suivi après irradiation corporelle en totalité (ICT)

Après transplantation de moelle osseuse dont le conditionnement était cyclophosphamide + ICT (10 ou 13 Gy fractionnés), une azoospermie a été constatée chez 85 % des hommes et une oligozoospermie chez les autres [**Anserini 2002**]. Il s'agit d'une étude sur 64 hommes ayant eu une greffe de moelle osseuse traités à âge moyen de 27,38 ans [9–50]. Seulement 8 patients avaient eu une évaluation avant traitement ; 25 % des patients présentaient une anomalie de la fertilité parmi lesquels 48 avec ICT. Ces données sont à prendre avec précaution car la durée de suivi est très variable selon les individus allant de 1 à 18 ans, avec une médiane de 4 ans. Or, on sait que le facteur temps est important pour évaluer la fertilité chez l'homme.

À noter que chez les 7 patients non azoospermes, l'évaluation avait été faite après un délai de 4 ans ou plus, et que pour deux il existait des bilans dans un délai inférieur à 4 ans et qui avaient retrouvé une azoospermie. Sur un plan qualitatif, il était retrouvé une mobilité des spermatozoïdes de 20 à 54 % et sur 3 patients évaluables, une morphologie normale de 0, 10 et 80 % des spermatozoïdes.

L'effet de la curiethérapie prostatique sur la fonction reproductive

Étant donné que la dose reçue par les testicules par la curiethérapie I125 de la prostate est proche de 0,18 Gy, la curiethérapie de la prostate a un effet minimal, voire nul, sur la spermatogenèse [**Mydlo 2004, Khaksar 2005**]. Toutefois, en raison de la demi-vie prolongée des isotopes utilisés, il est recommandé de retarder les tentatives de conception jusqu'à 3-12 mois après le traitement.

Radiothérapie et dysfonction érectile

Une radiothérapie pelvienne peut également être un facteur causal de dysfonction érectile limitant les chances de fertilité sans aide médicale [**Frees 2016**] (suivi de 13 patients post rhabdomyosarcome pelvien traités à l'âge de 3,87 ans (1,51–16,55)–7/10 avaient une dysfonction érectile, les 3 sans dysfonction n'avaient pas eu de traitement par radiothérapie externe). Les données dosimétriques proviennent de séries d'adulte (cancers de la prostate essentiellement). Le facteur reconnu dans plusieurs d'entre elles favorisant significativement l'absence au décours du traitement d'une dysfonction érectile est de limiter la dose au niveau du bulbe pénien : < 40 % du bulbe pénien avec une dose de 40 Gy, et moins de 20 % du bulbe, une dose de 50 Gy, et une dose moyenne < 50 Gy[56] [**Fiorino 2009, Roach 2010**].

Conclusion radiothérapie pelvienne

Ainsi, la repopulation en cellules germinales de l'épithélium séminifère, concomitante de la réinitiation de la spermatogenèse précède l'amélioration du nombre de spermatozoïdes dans le spermogramme. Il s'agit d'un processus qui peut prendre 9-18 mois pour une dose inférieure à 1 Gy, 10-24 mois après 2-3 Gy, jusqu'à plus de 10 ans après 4-6 Gy [**Maltaris 2006, Biedka 2016**]. Il faut cependant souligner que la présence de spermatozoïdes dans l'éjaculat et l'amélioration de la concentration de spermatozoïdes ne signifient pas que la fertilité est restaurée. En effet, la qualité des spermatozoïdes produits peut être altérée (pouvoir fécondant, anomalies génétiques…).

En cas de RT risquant d'exposer les testicules à des doses significatives, des transpositions peuvent être proposées [**de Lambert 2018**]. Dans une étude portant sur 8 patients traités pour des rhabdomyosarcomes prostatiques ou vésicaux, et curiethérapie, une transposition d'un des testicules avait permis de diminuer la dose équivalente en fractionnement de 2 Gy (EQD2) reçue à 1,5 Gy EQD2 (1–3 Gy EQD2), versus 5,4 GyEQD2 (3,9–9,4 Gy EQD2).

Radiothérapie cérébrale

La RT cérébrale peut être responsable d'une insuffisance hypothalamo-hypophyso-gonadique entraînant un hypogonadisme hypogonadotrope acquis avec un défaut de sécrétion de FSH et de LH. Par conséquent, la spermatogenèse peut être altérée de même que la fonction

56 - A.G. Wernicke, R. Valicenti, K. DiEva, et al. Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60 (2004), pp. 1357-1363.
- Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, et al. Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Urology 2001;57:955–959.

endocrine testiculaire, en cas de non-supplémentation. Une supplémentation hormonale peut s'avérer nécessaire pour initier ou ré-initier la spermatogenèse et/ou permettre de compenser le déficit en androgènes testiculaires [**Bajorunas 1980, Rappaport 1982, Sklar 1990, Laughton 2008, Chemaitilly 2015, Clement 2016**].
L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (FSH/LH) n'est pas l'axe le plus sensible aux effets toxiques de la RT par comparaison à l'axe somatotrope (GH). Cependant, les hommes semblent plus sensibles que les femmes sans impact de l'âge lors de la RT, ni du délai séparant cette RT de l'évaluation [**Chemaitilly 2015**].
Les premières études rapportaient que la RT cérébrale supérieure à 30 Gy, et sans supplémentation, avaient un impact négatif sur la spermatogenèse [**Bajorunas 1980, Rappaport 1982**].

En tenant compte d'une éventuelle exposition additionnelle à des agents alkylants, une dose de RT cérébrale inférieure à 26 Gy n'altère ni la concentration ni la morphologie des spermatozoïdes dans l'éjaculat à distance de l'arrêt des traitements [**Green 2017**]. Le risque devient significatif après 30 Gy [**Bajorunas 1980, Rappaport 1982, Chemaitilly 2015**]. Néanmoins, après 40 Gy prescrits au niveau d'une tumeur cérébrale (toute localisation confondue), moins d'un quart des patients présente un déficit en FSH et LH et pour une dose inférieure à 40 Gy, la prévalence du déficit en FSH/LH est de moins de 5 % [**Chemaitilly 2015**].

Dans une autre étude transversale incluant des hommes adultes âgés de plus de 18 ans, guéris d'une LAL de l'enfant et traités par chimiothérapie par agents alkylants avec ou sans RT crâniale et inclus dans une étude de cohorte de septembre 2007 à octobre 2013, les spermogrammes effectués sur 173 des 241 hommes (78 %) plus de 10 ans après l'arrêt du traitement mettent en évidence que le risque d'oliozoospermie ou d'azoospermie n'est pas augmenté pour une RT cérébrale inférieure à 26 Gy. Cette étude présente certaines limites, à savoir un seul spermogramme par patient, le refus de réaliser un spermogramme par certains patients, un taux de parentalité plus faible parmi les patients ayant réalisé un spermogramme, pouvant être responsable d'une fréquence observée plus élevée d'azoospermie et d'oligospermie. Néanmoins, cette étude suggère que le traitement par RT cérébrale < 26 Gy n'augmente pas le risque d'oligozoospermie ou d'azoospermie, alors qu'une CED supérieure à 8 g/m^2 et un âge au diagnostic de 5-9 ans augmentent le risque d'oligozoospermie et d'azoospermie [**Green 2017**].

Une tumeur suprasellaire est un facteur de risque de déficit en LH/FSH. Des doses plus faibles sont plus à risque d'entraîner des pubertés précoces (sans répercussion sur la fertilité, i.e le paramètre puberté précoce n'est pas un facteur de risque d'infertilité) [**Chemaitilly 2015, Chemaitilly 2016**].

L'obésité (IMC > 30 1,1-3,9) est un autre facteur de risque associé à une insuffisance en FSH/LH, pour laquelle il est difficile de préciser s'il s'agit de la cause ou de la conséquence du déficit [**Chemaitilly 2015, Chemaitilly 2016**].

Les effets à moyen terme (5 ans de suivi post-traitement) de l'irradiation cérébrale (radiothérapie conformationnelle) ont également été documentés dans une étude prospective portant sur 78 enfants traités pour des tumeurs cérébrales de bas grade (gliome) [**Merchant 2009**]. L'analyse globale (fonctions cognitives, endocrines et de l'audition) montre que la sévérité des troubles est plus corrélée à l'âge (jeune) qu'à la dose reçue. L'analyse portant sur

l'impact sur les fonctions endocrines montre que 12 % des enfants ont une puberté précoce et 34,2 % ont reçu un traitement par un analogue de la GnRH (qui est l'axe le plus sensible à la radiothérapie).

La chimiothérapie (CT)

Les études les plus récentes sur le sujet traitent plus des paramètres spermatiques que de la fertilité d'hommes exposés pendant l'enfance.

Une analyse rétrospective de la cohorte de la *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) a permis d'évaluer 4 000 patients guéris d'un cancer dans l'enfance, recensés dans 26 établissements américains et canadiens entre 1970 et 1986 [**Wasilewski-Masker 2014**].

Le questionnaire de santé masculin (MHQ) a été adressé entre 2008 et 2009 et comprenait des questions sur le développement pubertaire, la fonction ou la dysfonction sexuelle, l'infertilité, la perception des risques pour la santé des hommes, le traitement substitutif par la testostérone, la dysfonction érectile et l'utilisation des techniques de préservation de la fertilité. Parmi ces patients, 1 622 patients guéris d'un cancer et 274 frères et sœurs ont rempli le questionnaire d'auto-évaluation sur la santé masculine (groupe contrôle) [**Wasilewski-Masker 2014**]. L'analyse a été limitée à ceux qui étaient dans l'intention de concevoir (938/1622 ; 57,8 %) et aux frères et sœurs (174/274 ; 63,5 %) qui ont tenté de concevoir.

Parmi ces patients, la prévalence de l'infertilité selon la définition de l'OMS était de 46 % contre 17,5 % chez les témoins (RR = 2,64 ; 95 % IC [1,88-3,70] ; p < 0,001). Cette infertilité était associée à des troubles avérés de la spermatogenèse chez 65,1 % des patients déclarant une infertilité versus 25 % des contrôles.

L'analyse multivariée, incluant entre autres, l'âge et l'exposition au méthotrexate a permis de définir les facteurs de risque d'infertilité :

- un score de dose d'agent alkylant ≥ 3 (RR = 2,13 ; 95 % IC [1,69-2,68]) ;
- l'exérèse chirurgicale d'un organe du tractus génital (orchidectomie, prostatectomie radicale ou cystectomie totale) (RR = 1,63, 95 % IC [1,20-2,21]) ;
- l'irradiation testiculaire ≥ 4Gy (RR = 1,99 ; 95 % IC [1,52-2,61]) ;
- l'exposition à la bléomycine (RR = 1,55 ; 95 % IC [1,20-2,01]).

L'exposition au méthotrexate n'a pas été reconnue comme facteur de risque d'infertilité (p = 0,11).

Une seconde étude prospective émanant de la CCSS s'est intéressée aux anciens patients qui n'avaient pas reçu d'irradiation [**Chow 2016**]. Cette étude a suivi, à 5 ans, des patients guéris d'un cancer dans l'enfance (leucémie, tumeur du SNC, lymphome, tumeur rénale, neuroblastome, sarcome des tissus mous et tumeur osseuse), diagnostiqués avant l'âge de 21 ans et traités dans 27 établissements aux États-Unis et au Canada entre 1970 et 1999 mais non exposés à la RT pelvienne ou crânienne. Parmi ces patients, 4 713 hommes (84 %) ont été traités par CT, exclusive.
Ces patients étaient moins susceptibles d'obtenir une grossesse (HR = 0,63 ; 95 % IC [0,58-0,68], p < 0,001) ou une naissance (HR = 0,63 ; 95 % IC [0,58-0,69] ; p < 0,001) que leurs frères et sœurs, et ce d'autant plus qu'ils avaient été exposés aux agents alkylants ou

intercalants (HR = 0,57 ; 95 % IC [0,52-0,63] ; p < 0,001 - HR = 0,58 ; 95 % IC [0,52-0,64] ; p < 0,001 ; respectivement pour grossesse et naissance).
Ces études de suivi de cohorte confirment l'impact négatif de la CT sur la fertilité masculine.

Toxicité des molécules (doses cumulées)
Green et al [**Green 2014b**] rapportent que la dose équivalente de cyclophosphamide (CED pour *Cyclophosphamide Equivalent Dose*) est un outil d'utilisation aisée permettant une normalisation de la dose cumulée d'exposition à divers agents alkylants (cf. Annexe 5 : règles de calcul de la CED). Ils analysent les spermogrammes de 214 hommes adultes guéris d'un cancer de l'enfant (âge médian de 7,7 ans [0,01-20,3] au moment du diagnostic, 29,0 ans [18,4-56,1] au moment de l'évaluation, et une médiane de 21,0 ans [10,5-41,6] depuis le diagnostic) qui avaient reçu une chimiothérapie par agent alkylant sans radiothérapie. L'exposition aux agents alkylants a été estimée en utilisant la CED. Parmi les 214 hommes traités par alkylants dans l'enfance, 25 % présentent une azoospermie (53/214), 28 % une oligozoospermie (59/214) et 48 % avaient une normozoospemie (102/214). Dans la population étudiée, la CED et la concentration spermatique sont négativement corrélées (r = -0,37, p < 0,0001) : les patients présentant une azoospermie ont une CED moyenne de 10,83 g/m2 (± 7,3), ceux présentant une oligozoospermie ont une CED de 8,5 g/m2 (± 4,3) et ceux ayant une normozoospermie ont une CED de 6,6 g/m2 (± 3,6). De plus, 89 % (31/35) des participants qui ont reçu moins de 4 000 mg/m^2 de CED étaient normozoospermiques. Dans une analyse multivariée, la CED est associée de façon significative à un risque accru par 1 000 mg/m2 de CED pour l'azoospermie (OR = 1,22, 95 % IC [1,11-1,34]) et pour l'oligospermie (OR = 1,14 ; 95 % IC [1,04-1,25]) mais l'âge au moment du diagnostic et l'âge à l'évaluation ne l'étaient pas. **Une atteinte de la spermatogenèse était donc peu probable lorsque la CED était inférieure à 4 000 mg/m^2.** Bien que la concentration de spermatozoïdes diminue avec l'augmentation de la CED, il y avait un chevauchement important de la CED associée à la normozoospermie, l'oligozoospermie et l'azoospermie. D'autre part, aucune anomalie de la fertilité (du spermogramme) n'a été retrouvée après cisplatine dans le sous-groupe de patients traités pour neuroblastome et ostéosarcome.

Une autre étude, réalisée en 2016 dans la CCSS, a montré que la CED chez les hommes guéris d'un cancer dans l'enfance était négativement corrélée aux chances d'obtenir une grossesse [**Chow 2016**]. Dès 5 g/m^2 de CED, les chances de concevoir diminuent.

Une équipe a calculé les doses cumulées au-delà desquelles la probabilité d'une naissance est significativement abaissée [**Chow 2016**]. Une diminution des chances de concevoir est observée avec les doses suivantes d'alkylants : cyclophosphamide : 7,5 g/m^2 ; ifosfamide : 25 g/m^2 ; procarbazine : 3 g/m^2 ; cisplatine : 500 mg/m^2. Si l'on utilise la CED, on retrouve une diminution des chances de concevoir dès 5 g/m^2 de CED (HR = 0,84 ; 95 % IC [0,72-0,97] ; p = 0,021) mais le risque est très important au-delà de 10 g/m^2 avec un HR = 0,53 ; 95 % IC [0,44-0,62] ; p = 0,0001.

De nouvelles données sont disponibles concernant l'impact de l'exposition préalable à des chimiothérapies sur le tissu testiculaire immature. Ces données émanent d'études de cohortes de patients ayant bénéficié d'une préservation de la fertilité après avoir été exposés à des chimiothérapies et en particulier à des agents alkylants [**Poganitsch-Korhonen 2017, Stukenborg 2018, Valli-Pulaski 2019**]. Ces études ont porté sur la quantification du nombre de spermatogonies (nombre moyen de spermatogonies par section de tube séminifère ou

calcul de densité en spermatogonies) contenues dans le tissu testiculaire conservé et la comparaison, pour certaines d'entre elles, aux valeurs de référence établies en fonction de l'âge sur une cohorte de 372 enfants sains [**Masliukaite 2016**]. Toutes ces études montrent l'impact négatif de l'exposition préalable à des agents alkylants sur le nombre de spermatogonies. Les patients préalablement exposés à des agents alkylants (CED 5,5 ± 3,0 à 7,0 ± 3,8, selon les études) présentaient un nombre moyen de spermatogonies par section de tubes séminifère significativement inférieur aux patients non exposés ou aux témoins sains.

Nouvelles thérapies

Aucune donnée chez l'enfant n'a été retrouvée dans la littérature concernant leur impact sur la spermatogenèse et la fertilité.

5.1.6. Traitement chez les adolescents et adultes – analyse des données

Les effets délétères sur la santé reproductive masculine d'un certain nombre de traitements du cancer sont actuellement bien caractérisés : agents alkylants, radiothérapie et chirurgie génito-pelviennes ou hypothalamo-hypophysaires. La iatrogénicité entraîne hypogonadisme, troubles de la spermatogenèse et dysfonction sexuelle (voir la revue de la littérature de Kenney et al. [**Kenney 2018**] (cf. Tableau 15).

TABLEAU 15 : IMPACT DES TRAITEMENTS SUR LA FERTILITÉ [KENNEY 2018]

Table 1. Cancer Treatments and Risk Factors Associated With Adverse Reproductive Outcomes

Treatment	Reproductive Outcome: Impaired Spermatogenesis	Reproductive Outcome: Testosterone Deficiency	Reproductive Outcome: Sexual Dysfunction
Chemotherapy			
Alkylating agents	Cyclophosphamide equivalent dose* > 5 g/m[10,29]	Possible, cyclophosphamide equivalent dose > 20 g/m^2 or combinations[8,16-18]	Possible, secondary to testosterone deficiency
Radiation			
Testicular	12-30 Gy[13,14]	≥ 12 Gy[19-21]	Possible, secondary to testosterone deficiency
Pelvis, spine, lower extremities	Scatter or incidental dose to testes ≥ 2-3 Gy[11-14]	Unlikely	Spinal field T11 and below Radiation field includes genitourinary organs[22]
Hypothalamus, pituitary, optic pathway	≥ 30 Gy[7,8]	≥ 30 Gy[7,8]	Possible, secondary to testosterone deficiency
Surgery			
Orchiectomy-unilateral	Testicular cancer: possible reduced spermatogenesis[15]	Testicular cancer: possible premature hormonal aging[15]	Unlikely
Pelvic	Unlikely	Unlikely	Retroperitoneal lymph node dissection Prostatectomy Rectal surgery[22]
Spinal	Unlikely	Unlikely	T11 and below[22]
Hypothalamus-pituitary, optic pathway	Possible tumor invasion of hypothalamus[6]	Possible tumor invasion of hypothalamus[6]	Possible, secondary to testosterone deficiency

*An established unit for quantifying therapeutic exposure to different alkylating agents based on hematologic toxicity. For specific calculations, see Green et al.[10]

Chirurgie

La chirurgie du cancer peut être l'une des causes iatrogènes de l'infertilité, bien que cela ne s'applique pas à toutes les tumeurs malignes.

Diminution de la spermatogenèse

En cas d'orchidectomie, la perte de tissu testiculaire entraîne une diminution de la spermatogenèse. En effet, une réduction significative de la concentration de spermatozoïdes après une orchidectomie unilatérale a été rapportée [**Liguori 2008**]. Cependant, la fécondité reste possible après une orchidectomie unilatérale chez 65 % des hommes atteints d'un cancer du testicule de stade I.

Troubles de l'éjaculation

Les chirurgies pelviennes majeures telles que la prostatectomie, la cystectomie, l'excentération pelvienne, la résection basse du côlon et du rectum et le curage des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux (RPLND) peuvent entraîner des lésions des nerfs sympathiques, parasympathiques ou pelviens pouvant affecter l'éjaculation.

Le curage rétropéritonéal (RPLND) chez les patients atteints d'un cancer du testicule peut provoquer des lésions nerveuses qui sont à l'origine d'une éjaculation ou d'une anéjaculation rétrograde. Le RPLND bilatéral endommage les nerfs des plexus lombaires et pelviens hypogastriques, entraînant une perte permanente d'émission et d'éjaculation. Cependant, les progrès en matière de technique chirurgicale ont permis de mieux préserver les nerfs sympathiques : des séries récentes de patients ayant subi une RPLND préservant les nerfs ont signalé la préservation d'une éjaculation antérograde dans 74 à 96 % des cas [**Nonomura 2002**].

Chez certains patients, un trouble de l'éjaculation peut survenir après le RPLND. Ce trouble éjaculatoire pourra être traité avec plusieurs options thérapeutiques. Des agents sympathomimétiques et/ou anticholinergiques sont utilisés pour traiter l'éjaculation rétrograde, bien que les résultats du traitement ne soient pas totalement concluants [**Hsiao 2012**].

Chirurgie : la chirurgie hypothalamo-hypophysaire peut également entraîner un risque de déficit en FSH/LH qui, s'il n'est pas supplémenté, entraîne un risque sur la fertilité.

Orchidectomie

Ci-après, un rappel des principales recommandations nationales existantes relatives à la chirurgie du testicule chez l'adulte [Durand 2016].

Tumeur germinale de stade I

Tumeur germinale non séminomateuse

Si les marqueurs tumoraux ne se sont pas normalisés après orchidectomie selon leur demi-vie, ils sont considérés comme métastatiques et feront l'objet d'une chimiothérapie comportant trois cycles de BEP. Dans les autres cas, trois attitudes sont possibles, du curage ganglionnaire de stadification à la chimiothérapie en passant par la surveillance.

Séminome

L'attitude sera également fonction du risque de rechute, 15 à 20 % des patients ayant une maladie métastatique infraclinique au moment du bilan d'extension. Trois options sont proposables :

- surveillance ;
- chimiothérapie (carboplatine AUC 7) ;
- radiothérapie (20 Gy sur la région para-aortique).

Tumeur germinale métastatique

Tumeur germinale non séminomateuse

La chimiothérapie repose actuellement sur un protocole standardisé associant : bléomycine, étoposide et cisplatine (BEP). Le nombre de cures est fonction du pronostic.

Séminome

Pour les stades N1 et N2, la radiothérapie reste le traitement standard. À la dose de 20 Gy est associé un « boost » sur la zone tumorale correspondant à une dose totale de 30 Gy pour les N1, 36 Gy pour les N2. La chimiothérapie est proposée comme alternative avec un contrôle similaire pour les stades N2.
Pour les stades N3, la chimiothérapie comprendra trois ou quatre cycles de BEP.
La chirurgie des masses résiduelles après chimiothérapie est actuellement limitée aux masses de plus de 3 cm de diamètre pour lesquelles la TEP montre la persistance d'une fixation évocatrice de tumeur active résiduelle.

Chirurgie conservatrice dans les tumeurs du testicule

Comme on l'a vu précédemment chez l'enfant, la chirurgie conservatrice est proposée le plus souvent du fait d'une grande proportion de lésions bénignes.

Chez l'adulte, la suspicion d'un kyste épidermique en échographie, l'existence d'une gynécomastie associée à une hyper-œstrogénie peuvent faire envisager un traitement conservateur.

Enfin, la chirurgie partielle pourra parfois permettre, chez des patients très sélectionnés (observance +++) et porteurs d'une tumeur germinale sur un testicule unique, une conservation de la fertilité.

Pour être proposée, plusieurs critères sont nécessaires :

- **échographie testiculaire** parfaite avec une sonde de haute résolution : elle pourra retrouver des aspects typiques devant faire évoquer un geste partiel comme le kyste épidermique ;
- **bilan biologique** avec les marqueurs tumoraux habituels (HCG, aFP, LDH), ainsi qu'un dosage de la testostérone, de la FSH, de la LH, de l'œstradiol et de la prolactine ;
- **conservation d'au moins 25 %** du parenchyme pour avoir un intérêt endocrinien ;
- **taille lésionnelle maximale** inférieure à 25 mm ;
- **respect de l'albuginée ;**
- **à distance** du rete testis ;
- absence d'hypogonadisme.

Tumeurs bénignes

Le kyste épidermique est rare et représente moins de 1 % des tumeurs testiculaires. Le traitement en est l'énucléation.

Les tumeurs à cellules de Leydig : il s'agit d'un nodule hypoéchogène de petite taille assez bien limité, associé à une gynécomastie uni ou bilatérale, et un taux de 17 b-œstradiol élevé. Une surveillance prolongée est indispensable en raison de la possible multifocalité de ces tumeurs et de l'existence de 10 % de malignité dans les tumeurs à cellules de Leydig après 50 ans.

Tumeurs germinales

Son intérêt est d'éviter chez un sujet jeune une orchidectomie bilatérale.
La chirurgie conservatrice ne peut s'adresser qu'à des patients très sélectionnés, motivés, capables d'être surveillés et porteurs d'un testicule unique.
La découverte d'un Cis sur les biopsies à distance ou sur la périphérie de la tumeur, doit être traitée par une irradiation scrotale post-opératoire de 18 à 20 Gy.
La surveillance après chirurgie partielle pour une tumeur germinale doit être très étroite, reposant sur l'autopalpation, l'examen clinique, l'échographie scrotale et le dosage des marqueurs sériques. Elle n'est pas codifiée, tant dans sa fréquence que dans sa durée.

Radiothérapie (RT)

Cf. La radiothérapie

Chimiothérapie (CT)

Les effets sur la fertilité de l'exposition à des chimiothérapies cytotoxiques sont très variables et dépendent de la nature des molécules, des types d'associations en fonction des protocoles, des doses totales utilisées, de la voie d'administration et de la susceptibilité individuelle de chaque patient.

Les molécules sont classées en fonction de la probabilité d'atteinte de la spermatogenèse et du risque pour la fertilité :

- risque très élevé : azoospermie prolongée/définitive certaine ;
- risque élevé : azoospermie prolongée/définitive possible ;
- risque modéré : aucun effet ou effet modéré sur la spermatogenèse ;
- risque inconnu : absence de donnée disponible.

Cette classification initialement proposée par l'ASCO en 2006 (Tableau 16 : [**Lee 2006**]) a été révisée en 2013 [**Loren 2013**] et très récemment en 2018 [**Oktay 2018**].

TABLEAU 16 : IMPACT DES DIFFÉRENTS AGENTS ANTI-TUMORAUX SUR LA PRODUCTION DE SPERMATOZOÏDES (LEE ET AL. 2006)

Agents (Cumulative Dose for Effect)	Effect
Radiation (2.5 Gy to testis) Chlorambucil (1.4 g/m²) Cyclophosphamide (19 g/m²) Procarbazine (4 g/m²) Melphalan (140 mg/m²) Cisplatin (500 mg/m²)	Prolonged azoospermia
BCNU (1 g/m²) CCNU (500 mg/m²)	Azoospermia in adulthood after treatment before puberty
Busulfan (600 mg/kg) Ifosfamide (42 g/m²) BCNU (300 mg/m²) Nitrogen mustard Actinomycin D	Azoospermia likely, but always given with other highly sterilizing agents
Carboplatin (2 g/m²)	Prolonged azoospermia not often observed at indicated dose
Doxorubicin (Adriamycin) (770 mg/m²) Thiotepa (400 mg/m²) Cytosine arabinoside (1 g/m²) Vinblastine (50 g/m²) Vincristine (8 g/m²)	Can be additive with above agents in causing prolonged azoospermia, but cause only temporary reductions in sperm count when not combined with above agents
Amsacrine, bleomycin, dacarbazine, daunorubicin, epirubicin, etoposide, fludarabine, fluorouracil, 6-mercaptopurine, methotrexate, mitoxantrone, thioguanine	Only temporary reductions in sperm count at doses used in conventional regioments, but additive effects are possible
Prednisone	Unlikely to affect sperm production
Interferon-α	No effects on sperm production
Examples of new agents: Oxaliplatin Irinotecan Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib) Taxanes	Unknown effects on sperm production

NOTE. Reprinted and modified Table 54.6-3 with permission from DeVita, VT, Jr, Hellman S, and Rosenberg, SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology (ed 7). Philadelphia, Pa, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
Abbreviations: BCNU, carmustine; CCNU, lomustine.

Les alkylants sont la classe thérapeutique la plus gonadotoxique et celle pour lesquelles le plus de données sont disponibles à la fois sur les altérations de la spermatogenèse et les chances de procréer. Nous disposons d'une revue récente de Kenney et al. [Kenney 2018] listant les molécules et la relation dose cumulée/effet (cf. Tableau 17).

TABLEAU 17 : RELATION ENTRE DOSE CUMULÉE D'AGENTS ALKYLANTS ET LES CHANCES DE CONCEVOIR CHEZ DES HOMMES EXPOSÉS APRÈS 15 ANS (KENNEY ET AL 2018)

Cumulative Dose Range of Alkylating Agent (mg/m²)*†	Pregnancy		
	No.	Hazard Ratio (95% CI)	P
Busulfan			
Lower half, < 450	3	0.46 (0.15 to 1.42)	.17
Upper half, ≥ 450	12	1.39 (0.76 to 2.52)	.28
Cisplatin			
Lower tertile, < 355	29	0.85 (0.58 to 1.27)	.44
Middle tertile, 355-487	35	0.74 (0.52 to 1.07)	.11
Upper tertile, ≥ 488	33	0·56 (0·39 to 0.82)	< .01
Cyclophosphamide			
Lower tertile, < 3,625	229	1.22 (1.07 to 1.40)	< .01
Middle tertile, 3,625-7411	266	0.89 (0.77 to 1.03)	.13
Upper tertile, ≥ 7,412	190	0.60 (0.51 to 0.71)	< .01
Ifosfamide			
Lower tertile, < 26,853	22	0.90 (0.56 to 1.45)	.67
Middle tertile, 26,853-52,999	22	0.61 (0.36 to 1.01)	.054
Upper tertile, ≥ 53,000	11	0.42 (0.23 to 0.79)	< .01
Lomustine			
Lower half, < 411	13	1.13 (0.58 to 2.20)	.72
Upper half, ≥ 411	3	0.82 (0.26 to 2.60)	.74
Procarbazine			
Lower tertile, < 3,352	36	0.63 (0.44 to 0.91)	.014
Middle tertile, 3,352-5,059	23	0.38 (0.24 to 0.60)	< .01
Upper tertile, ≥ 5,060	30	0.30 (0.20 to 0.46)	< .01
Other alkylating agents‡	228	1.19 (1.01 to 1.41)	.019
Cyclophosphamide equivalent§			
Lower tertile, < 4,897	284	1.14 (1.00 to 1.30)	.045
Middle tertile, 4,897-9,638	272	0.79 (0.68 to 0.91)	< .01
Upper tertile, ≥ 9,639	215	0.55 (0.47 to 0.64)	< .01

NOTE. Categorized by specific alkylating agent, cumulative dose, and cyclophosphamide equivalent. Reprinted with permission.[9]
*Adjusted for all chemotherapies listed, age at diagnosis, race, and ethnic origin.
†Dose levels in individuals based on tertiles or, if sample size is limited, median.
‡Carmustine, carboplatin, chlorambucil, dacarbazine, melphalan, chlormethamine, temozolamide, or thiotepa.
§An established unit for quantifying therapeutic exposure to different alkylating agents based on hematologic toxicity. For specific calculations, see Green et al.[10]

Les molécules sont majoritairement administrées en association et les études d'impact portent donc davantage sur les protocoles que sur les molécules isolées.

Protocole BEP et cisplatine

Une attention particulière sera portée au cancer du testicule, cancer le plus fréquent de l'homme en âge de procréer avec un pic d'incidence entre 15 et 35 ans. La toxicité des protocoles de chimiothérapie pour cancer du testicule repose sur l'utilisation du cisplatine donné en combinaison avec la bléomycine et l'étoposide (protocole BEP. 1 cure = bléomycine 90 mg DT + étoposide : 500 mg/m^2 + cisplatine : 100 mg/m^2) ou la vincristine. Ces traitements sont qualifiés à risque modéré pour la spermatogenèse avec le plus souvent une récupération à distance de l'arrêt des traitements. Bujan et al. rapportent que pour 1 à 2 cycles de BEP, un retour aux valeurs initiales du spermogramme s'observe après 12 mois contre 24 mois après 3 à 4 cycles [**Bujan 2013**]. Dans une autre étude, Suzuki et al. montrent qu'en dessous du seuil de 4 cures de BEP, le retour à une spermatogenèse d'origine est l'usage [**Suzuki 2013**]. Dans des études antérieures, Brydoy et al. avaient déjà montré une diminution significative du taux de naissances chez des hommes cherchant à concevoir après un cancer du testicule lorsqu'ils avaient été exposés à une dose cumulée de cisplatine > 850 mg (38 %) comparé à ceux ayant reçu une dose cumulée ≤ 850 mg (62 %) ou uniquement de la chirurgie (81 %) [**Brydoy 2005**]. La même équipe en 2012 avait montré dans une étude de suivi de cohorte [**Brydoy 2012**] que la dose cumulée de 850 mg de cisplatine impactait significativement à long terme la spermatogenèse (diminution significative de la numération spermatique, élévation significative de la FSH plasmatique).

Cependant, l'étude de Green et al. [**Green 2014b**] montre que le traitement par cisplatine n'augmentait pas la prévalence de l'azoospermie dans le sous-groupe des patients traités par alkylant pour un neuroblastome ou un ostéosarcome. Toutefois, ce résultat doit être interprété avec prudence du fait du faible effectif (n = 29).

Protocole ABVD

L'étude de Paoli et al. [**Paoli 2016**] apporte un nouvel éclairage sur l'effet sur la spermatogenèse du protocole ABVD utilisé dans le traitement des lymphomes hodgkiniens. L'étude rétrospective longitudinale concerne 202 hommes adultes (27,3 ± 6,8) bénéficiant d'un spermogramme à T0 (n = 202), T6 (n = 123), T12 (n = 126) et T24 (n = 115) mois post-chimiothérapie (2 à 8 cycles d'ABVD + RT non inguinale 30 Gy). Les patients traités présentent une diminution significative du nombre total de spermatozoïdes produits à T6 et T12 post-chimiothérapie ($p < 0,001$ et $p < 0,01$ respectivement), suivie d'une normalisation (retour aux valeurs initiales) à T24. Le pourcentage de patients normospermes (> 39 M/ml) était à T0 de 82 %, T6 de 67,5 %, T12 de 83 % et T24 de 90 %. Aucun cas d'azoospermie induite par le traitement n'a été rapporté excepté pour 1 patient qui présentait déjà à T0 une cryptozoospermie puis une azoospermie à T6 après 6 cures d'ABVD. À T24, ce patient présentait une oligospermie à 7,5 millions/ml. La diminution était corrélée au nombre de cures (différence relative avant/après de 60,3 % *vs* 46,7 %, $p < 0,05$ entre les groupes 6-8 cycles et 2-4 cycles).

Protocole BEACOPP et BEACOPP escaladé

Le protocole BEACOPP contenant du cyclophosphamide à 650 mg/m^2/cure et 1 250 mg/m^2/cure (escaladé) est connu pour sa toxicité sur le testicule. Dans la même étude rétrospective, Paoli et al. rapportent que 13 patients sur 16 exposés à ≥ 6 cycles présentaient toujours une azoospermie 3 ans (6 patients), 5 ans (5 patients) et 10 ans (2 patients) après la fin du traitement [**Paoli 2016**].

Dans une étude rétrospective ayant comparé, par l'intermédiaire d'un questionnaire le taux de conception dans une population de patients traités pour un lymphome hodgkinien, soit par le protocole ABVD (n = 27) soit par le protocole BEACOOP (n = 20) [**Boltezar 2016**], aucune différence significative du taux de naissance n'a été observée entre les deux groupes (52,6 % *vs* 33,3 % $p = 0,554$). Toutefois, 80 % des naissances dans le groupe BEACOPP étaient obtenues par FIV contre 10 % pour le groupe ABVD ($p = 0,008$).

Hydroxyurée

L'indication principale du traitement au long cours par l'hydroxyurée (HU) est la drépanocytose. Toutefois, dans le champ du cancer, l'HU peut être administrée dans les LMC résistantes ou dans la phase aiguë hyperleucocytaire des LAM.

Le premier cas rapporté de toxicité de l'hydroxyurée (HU) sur la fertilité humaine concernait un patient drépanocytaire de 29 ans, normozoospique, présentant une azoospermie 6 mois après l'initiation du traitement. Dix mois après l'arrêt de l'HU, l'observation d'une restauration ad integrum de la spermatogenèse était en faveur d'une réversibilité de la toxicité du traitement [**Garozzo 2000**]. Cette observation a ensuite été confirmée par les travaux d'une équipe française qui a mené une étude prospective de cohorte (étude HYDREP) mettant en évidence l'impact négatif sur la production spermatique d'une exposition de 6 mois à l'HU (20-30 mg/kg/j) chez 35 patients drépanocytaires [**Berthaut 2017**]. En effet, la numération spermatique totale moyenne chutait d'un facteur 5 passant de 129,8 ± 150 M/ ml à 24,1 ± 54,1

M/ml ; p < 0,0001. Par ailleurs, 6 patients présentaient une azoospermie après 6 mois d'exposition à l'HU, alors qu'aucune azoospermie n'était retrouvée avant l'induction du traitement. Cependant l'absence de suivi au-delà des 6 mois de traitement et après l'arrêt éventuel du traitement n'a pas permis de tester l'hypothèse d'une réversibilité des troubles. Toutes ces données sont en faveur d'une toxicité directe de l'HU sur la fonction exocrine du testicule mais sont insuffisantes pour retenir l'idée d'une réversibilité à l'arrêt du traitement.

Nouvelles thérapies

Les données disponibles dans la littérature concernant l'impact des nouvelles thérapies sur la spermatogenèse et la fertilité en cas d'exposition après la puberté (adolescent et adulte) sont peu nombreuses. Il s'agit de cas rapportés ou de séries de cas-témoins (NP 3).

Inhibiteurs de protéines kinases - imatinib (molécule la mieux documentée)

- Pendant la puberté, effets sur les cellules de Leydig : gynécomastie, hypotestostéronémie, diminution de la spermatogenèse.
- Adulte :
    - 1 étude de cas d'oligospermie sévère sous imatinib (400 puis 800 mg/j) [**Seshadri 2004**]
    - 8 cas d'hommes ayant conçu sous imatinib [**Ault 2006**]
    - 1 case report en 2011 de conception (grossesse gémellaire) sous imatinib [**Shash 2011**]

Inhibiteurs de MAP Kinase - dabrafenib

- Toxicité gonadique plus ou moins irréversible chez l'animal [**Grunewald 2015**]
- Aucune donnée disponible chez l'humain.

Inhibiteurs de mTOR - sirolimus, éverolimus [Lorenzi 2016]

- Diminution plus ou moins réversible des paramètres spermatiques
- Hypogonadisme hypergonadotrope
- Tératogénicité (modèles pré-cliniques).

Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique

- Trastuzumab, rituximab, omalizumab, obinutuzumab, pembrolizumab
    - Peu ou pas de données disponibles. Aucun effet connu chez l'humain Pas d'impact sur la fonction reproductive dans les modèles animaux testés. (dont primate non humain)
- Nivolumab (anti-PD1), ipilimumab (anti-CTLA-4)
    - Hypogonadisme central secondaire à une hypophysite [**Dillard 2010, Lorenzi 2016**]

Inhibiteurs du TNFα (infliximab, adalimumab, étanercept)

- Peu de données cliniques. Case reports et études cas-témoin. Contexte d'utilisation dans les maladies auto-immunes. Un seul cas d'altération de la mobilité sous traitement [**Kong 2017**]. Aucun effet sur les paramètres spermatiques dans d'autres études cas-témoin (23 patients). Aucune infertilité décrite [**Saougou 2013, Micu 2014**].

Inhibiteur systémique de la voie de signalisation hedgehog : vismodegib

Toxicité gonadique plus ou moins irréversible chez l'animal. Aucune donnée disponible chez l'humain [Grunewald 2015].

Le Tableau 18 résume les données de la littérature concernant l'impact des thérapies ciblées sur la fertilité et les recommandations concernant la préservation de la fertilité.

TABLEAU 18 : IMPACT DES THÉRAPIES CIBLÉES SUR LA FERTILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE PF (ADAPTÉ DE LA REVUE [SEMET 2017])

Classe thérapeutique	DCI	Effet	Recommandation
Inhibiteurs de protéines kinases	*Inhibiteurs de tyrosine kinase :* imatinib, pazopanib, crizotinib	*Péripubère* : - Gynécomastie, baisse de la testostérone, retard de spermatogenèse. *Adulte* : - Altération modérée des paramètres spermatiques. - Conceptions naturelles.	*Conservation de spermatozoïdes :* *- Pas d'indication formelle* *- Mesure de précaution.*
	Inhibiteur de MAP kinases: dabrafenib	Toxicité gonadique +/- irréversible chez l'animal. Aucune donnée disponible chez l'humain.	*Conservation de spermatozoïdes:* *- Pas d'indication formelle* *- Mesure de précaution.*

Inhibiteurs de mTOR	sirolimus éverolimus	Diminution +/- réversible des paramètres spermatiques. Hypogonadisme hypergonadotrope.	*Conservation de spermatozoïdes indiquée.* *Contraception (tératogénicité chez l'animal).*
Anticorps monoclonaux	trastuzumab (anti-EGFR), rituximab (anti-CD20), omalizumab, pembrolizumab	Peu ou pas de données disponibles. Pas d'effet connu chez l'humain. Pas d'impact sur la fonction reproductive dans les modèles animaux (dont primate non humain).	*Données insuffisantes pour émettre des recommandations.*
	nivolumab (anti-PD1), ipilimumab (anti-CTLA-4)	Hypogonadisme hypogonadotrope (hypophysite).	*Conservation de spermatozoïdes indiquée.* *Surveillance axe gonadotrope et testostéronémie.*
	Inhibiteurs du TNFα : infliximab, adalimumab, etanercept	- Peu de données cliniques. Pas d'infertilité décrite.	*Pas d'indication à préserver la fertilité.*
	Inhibiteur hedgehog : vismodegib	Pas d'altération attendue de la fertilité masculine. Absence de donnée clinique. Tératogénicité chez l'animal.	*Conservation de spermatozoïdes:* *- Pas d'indication formelle* *- Mesure de précaution.*

			Contraception (passage séminal).

Aucune donnée de la littérature ne permet d'évaluer l'impact du traitement par les CAR-T cells sur le testicule à la fois au niveau de la fonction exocrine et de la fonction endocrine.

5.1.7. Greffes autologues ou allogéniques de cellules souches hématopoïétiques

Parmi les traitements ayant un risque d'altération majeure de la fertilité des patients après la guérison, nous pouvons retenir les greffes autologues ou allogéniques de cellules souches hématopoïétiques. En 2018, en France, 5 093 patients ont reçu un ou plusieurs greffons de CSH autologues ou allogéniques, soit 3 188 patients pour 3 340 greffes autologues et 1 905 patients pour 1 946 greffes allogéniques (adultes et enfants des deux sexes). Les 158 autogreffes pédiatriques de CSH réalisées en 2018 (qui concernent les enfants des deux sexes) ont été effectuées chez 115 enfants.

Les chiffres, communiqués par l'ABM, ne sont pas exhaustifs, l'ABM n'ayant pas comme mission d'évaluer les activités d'autogreffe.

Dans le cadre de ses missions, l'ABM a évalué l'activité d'allogreffe par centre sur la cohorte des patients ayant reçu une première allogreffe entre 2012 et 2017 : cette étude incluait plus de 10 000 allogreffes, avec 8 685 adultes et 1 514 enfants greffés dans les 37 centres autorisés pendant cette période.

- Pour les enfants, 938 garçons âgés de moins de 18 ans avaient bénéficié d'une allogreffe, dont 539 dans le cadre d'un traitement d'une pathologie maligne ; 75 % d'entre eux étaient âgés de moins de 12 ans, 25 % étaient âgés de 12 à 18 ans.

- Pour les adultes, 3 401 hommes âgés de moins de 60 ans ont été allogreffés durant cette période, 32 % des greffes étaient faites pour des hommes âgés de 18 à 40 ans, 68 % pour des hommes âgés de 40 à 60 ans.

Synthèse Q1 : Groupe HOMME : « À qui devrait-on conseiller la préservation de la fertilité ? »

La préservation de la fertilité masculine intéresse les enfants, les adolescents et les adultes. La proposition de préservation de la fertilité sera dépendante de l'âge du patient, du traitement proposé et de sa toxicité sur la spermatogenèse et la fonction endocrine testiculaire. La gonadotoxicité peut être liée à l'utilisation de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie. De nouvelles thérapies du cancer (immunothérapie, thérapies ciblées) sont également proposées et peuvent potentiellement impacter la fertilité. Ces différents traitements peuvent être associés.

Conclusions des données de la littérature

Le groupe de travail rappelle que l'impact de la radiothérapie sur la spermatogenèse dépend de plusieurs facteurs, dont l'âge lors du traitement, le champ de traitement, la dose totale et le fractionnement. L'irradiation directe des testicules, lorsque ceux-ci sont dans le champ d'irradiation ou lors d'irradiation du corps entier, endommage directement le testicule. L'irradiation crânienne des tumeurs cérébrales peut provoquer une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et une défaillance endocrinienne.

Le dysfonctionnement testiculaire et l'altération de la spermatogenèse se produisent dès des doses très faibles (< 1 Gy), avec cependant un risque d'azoospermie transitoire. Bien que la limite de dose la plus élevée au-delà de laquelle l'azoospermie permanente devient inévitable reste incertaine, des doses supérieures à 1-2 Gy augmentent le temps de récupération de la spermatogenèse si elle finit par se produire (NP 1).

Le risque d'azoospermie définitive augmente avec la dose, avec un risque important dès 6 Gy. Néanmoins, une récupération de la spermatogenèse a été rapportée après de telles doses après un délai très long (NP 3).

Les études évaluant la toxicité des traitements par chimiothérapie chez le garçon prépubère ont mis en évidence l'intérêt de la dose équivalente de cyclophosphamide (CED) comme un outil d'utilisation aisée permettant une normalisation de la dose cumulée d'exposition à divers agents alkylants (NP 3).

La CED est calculée en mg/m^2 selon la formule suivante : 1x(dose cumulée de cyclophosphamide(mg/m^2) + 0,244 x (dose cumulée ifosfamide en mg/m^2) + 0,857 x (dose cumulée de procarbazine en mg/m^2) + 14,286 x (dose cumulée de chlorambucil en mg/m^2) + 15 x (dose cumulée de carmustine en mg/m^2) + 16 x (dose cumulée de lomustine en mg/m^2) + 40 x (dose cumulée de melphalan en mg/m^2) + 50 x (dose cumulée de thiotepa en mg/m^2) + 100 x (dose cumulée de chlormethine en mg/m^2) + 8,823 x (dose cumulée de busulfan en mg/m^2)] [**Green 2014a**].

Une atteinte de la spermatogenèse est peu probable lorsque la CED est inférieure à 4 000 mg/m^2.

Dans une analyse multivariée, la CED est associée de façon significative à un risque accru par 1 000 mg/m^2 de CED pour l'azoospermie (NP 3).

Chez le garçon pubère (adolescent et adulte), l'utilisation de la CED n'a pas été rapportée comme outil d'évaluation de la toxicité des agents alkylants sur la spermatogenèse. Les études d'impact de la chimiothérapie sur la spermatogenèse et la fertilité portent davantage sur les protocoles utilisés que sur des molécules isolées (NP 3).

Cependant, les dernières recommandations internationales préconisent de classer les molécules en fonction de la probabilité d'atteinte de la spermatogenèse et du risque pour la fertilité (cf tableau 11, Lee 2006). Néanmoins, les agents alkylants apparaissent comme étant la classe de molécules la plus gonadotoxique.

Aucune donnée de la littérature ne rapporte l'impact des nouvelles thérapies sur la spermatogenèse et la fertilité après exposition avant la puberté. Les données de la littérature concernant une exposition après la puberté sont très peu nombreuses et sont rapportées dans leTableau 18.

Discussion d'experts

Les données de la littérature confirment que la toxicité des molécules de chimiothérapie sur la spermatogenèse est dépendante de la classe considérée, les agents alkylants étant les plus toxiques. Nous notons des biais méthodologiques notamment dans la conception de certaines études (faible effectif, études rétrospectives, population hétérogène, traitements hétérogènes, non considération de l'effet lié à l'association des molécules, non considération du mode de conception (grossesse spontanée, recours à l'AMP intraconjugale ou avec tiers donneur) dans les études portant sur la fertilité à l'âge adulte).
Les données concernant la toxicité de la radiothérapie sur la spermatogenèse sont bien établies et n'ont pas évolué.
Les données concernant les nouvelles thérapies sont préliminaires.

Il est souhaitable de mener des études prospectives portant sur l'effet de l'association de différentes classes de molécules de chimiothérapie et des nouvelles thérapies sur la spermatogenèse et la fertilité future des patients.

Recommandations du groupe de travail

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/m^2 (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/m^2 (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/m^2 (Grade A).

R5. En cas de radiothérapie, le groupe de travail s'accorde pour recommander, chez le garçon pré-pubère 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 unilatérale 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 unilatérale 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).

5.2 Q2 – Groupe HOMME :– Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité et de réduction du risque d'infertilité chez l'adolescent pubère, l'adulte et le garçon prépubère?

5.2.1. La conservation de spermatozoïdes

Les modalités d'accueil des patients

Les dernières recommandations de l'ASCO précisent qu'il est nécessaire « d'informer le patient sur le fait que la conservation des spermatozoïdes après le début du traitement comprend des risques génétiques et mutagènes importants ». En effet, les traitements radio et/ou chimiothérapiques peuvent altérer le noyau du spermatozoïde, en particulier la structure de l'ADN et/ou être à l'origine d'anomalies chromosomiques potentiellement transmissibles à la descendance. Ces éléments valident la nécessité de proposer la conservation des spermatozoïdes avant le démarrage de tout traitement potentiellement à risque mutagène ou clastogène.
Deux études multicentriques prospectives ont mis en évidence une augmentation significative du taux d'aneuploïdie spermatique intéressant les chromosomes sexuels et le chromosome 18 avant tout traitement chez des patients présentant un cancer du testicule ou un lymphome. Cependant, ce taux d'aneuploïdie reste faible dans ces deux types de cancer [**Martinez 2017, Rives 2017**] (NP 3).

Prise de rendez-vous

Le patient (ou son représentant légal s'il est mineur ou placé sous tutelle) ou toute personne en charge du patient (médecin, infirmière, secrétaire) contacte le laboratoire autorisé pour la conservation des gamètes et tissus germinaux pour la prise de rendez-vous. Les conditions de prise en charge de la congélation des spermatozoïdes et de la conservation annuelle seront précisées. Le patient devra se présenter avec :

- une prescription médicale de conservation de spermatozoïdes,
- les résultats des sérologies réglementaires (VIH, VHB, VHC et syphilis) datant de moins de 3 mois conformément à la législation en vigueur[57],
- une pièce d'identité valide et sa carte de sécurité sociale (ou tout document permettant de justifier sa prise en charge par l'Assurance maladie),
- une pièce d'identité valide du représentant légal le cas échéant.

Le patient et/ou son représentant légal donnent par écrit leur consentement à la conservation des gamètes ou des tissus germinaux.

En cas de conservation de spermatozoïdes en urgence, le statut sérologique du patient datant de moins de 3 mois doit être disponible avant le conditionnement des spermatozoïdes au laboratoire. À défaut, les sérologies seront réalisées sur place. Si les résultats ne sont pas disponibles ou en cas de risque viral, le recours à un circuit spécifique pour la manipulation et la conservation des gamètes est organisé (GBP du 30/06/2017).

[57] Arrêté du 30/06/2017

Conditions pré-analytiques à respecter dans la mesure du possible

Trois études rétrospectives s'accordent sur le nombre moyen de recueils de sperme réalisés par patient avant le début du traitement :

- 2,4 ± 0,9 recueils dans une étude portant sur 156 patients (13-20 ans). Le nombre de recueils dans le groupe des patients atteints d'une leucémie aiguë est moins important comparé aux autres cancers (1,5 ± 0,2 ; p = 0,0001) [**Menon 2009**]
- 2,3 ± 0,9 recueils dans une étude portant sur 978 patients ayant effectué 2 250 recueils (29,3 ans ± 8,8) [**Bizet 2012**]
- 2,53 ± 0,03 recueils dans une étude portant sur 1 158 patients (12-56 ans) [**Rives 2012**].

Lors de la prise de rendez-vous, les règles à respecter avant le recueil seront précisées au patient en accord avec les recommandations des cahiers BIOFORMA (2009)[58] et de l'OMS (2010)[59], à savoir bien boire la veille et le matin du recueil (1 à 1,5 litre d'eau), respecter une abstinence sexuelle de 2 à 7 jours dans la mesure du possible pour optimiser les paramètres spermatiques. Mais le respect de cette abstinence n'est pas indispensable lorsque l'urgence à débuter le traitement ne le permet pas [**Rives 2012**].

Il faudra dans la mesure du possible planifier plusieurs rendez-vous pour permettre de confectionner un nombre suffisant de paillettes. Le nombre de recueils nécessaires varie selon les caractéristiques spermatiques initiales et selon les résultats du test de décongélation s'il a pu être réalisé.

Spécificité de l'accueil chez l'adolescent

L'accueil des jeunes patients est planifié en concertation préalable entre oncologues et biologistes médicaux de la reproduction. Une brochure « le CECOS c'est quoi ?[60] », publiée par la Ligue contre le cancer est téléchargeable sur leur site et peut être commandée par mail. Cette brochure remise au patient avant son premier rendez-vous permet de le rassurer sur les modalités pratiques du recueil de sperme.

Deux études rétrospectives ont insisté sur la spécificité de l'accueil et de la prise en charge des adolescents avec nécessité d'une consultation individuelle avec un médecin de la reproduction avant le recueil de sperme :

- Daudin et al. ont analysé sur une durée de 34 ans, les données de 4 345 jeunes patients adressés aux 23 CECOS français pour conserver leurs spermatozoïdes avant un traitement du cancer [**Daudin 2015**]. Pour respecter son intimité, l'adolescent est tout d'abord reçu seul puis secondairement avec son ou ses parent(s) ou son représentant légal. Durant cette consultation, le médecin lui délivre l'information relative à la conservation, puis le questionne sur la faisabilité de la masturbation en tenant compte des éventuels facteurs psychologiques mis en évidence lors de l'entretien. À l'issue du recueil, le patient est revu pour le rendu des résultats [**Daudin 2015**] (NP 4).
- Klosky et al. insistent sur le bénéfice de cette consultation surtout lorsque l'adolescent refuse ou hésite à effectuer le recueil de sperme. Ce type de consultation a un effet positif

[58] Cahier de formation n°42, Biologie Médicale, Exploration de la fonction de la reproduction versant masculin, 2009
[59] WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 2010
[60] https://www.ligue-cancer.net/article/25977_le-cecos-cest-quoi

établi, permettant d'augmenter de façon significative la réussite de la conservation des spermatozoïdes [**Klosky 2018**] (NP 4).

Cas particulier du cancer du testicule : faut-il envisager la conservation des spermatozoïdes avant ou après l'orchidectomie ?

Dans le cadre du cancer du testicule, une étude rétrospective a étudié une cohorte de 1 158 hommes, (14-56 ans), adressés dans 11 CECOS français avant traitement pour cancer du testicule. Cette étude a été établie à partir des données de la fédération des CECOS et recommande la conservation des spermatozoïdes avant l'orchidectomie plutôt qu'après et ce quel que soit le stade de la maladie. En effet même si dans cette étude, les taux de recueils effectifs (permettant une congélation de spermatozoïdes) étaient supérieurs en post chirurgie (58 % *vs* 28 %), la concentration de spermatozoïdes (32,2 ± 39,6 *vs* 24,1 ± 27,8 ; $p < 0,001$) et le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat (109,4 ± 143 *vs* 86,9 ± 111,4 ; $p < 0,001$) étaient significativement diminués après orchidectomie.

Les patients ayant bénéficié d'une conservation de spermatozoïdes en pré et post-chirurgie ont vu leur numération se dégrader en azoospermie dans 4 % des cas, et en oligoasthénotératozoospermie (OATS) sévère dans 3,2 % des cas.

Lors de la consultation, un biologiste de la reproduction informe le patient sur la gonadotoxicité potentielle des traitements, sur l'intérêt de la conservation des spermatozoïdes et sur la méthode de recueil de spermatozoïdes la plus adaptée : masturbation le plus souvent, stimulation vibratoire pénienne si trouble de l'éjaculation, recueil de spermatozoïdes urinaires en cas de suspicion d'éjaculation rétrograde ou prélèvement chirurgical de spermatozoïdes testiculaires couplé à l'orchidectomie dans la mesure du possible, en cas d'azoospermie confirmée sur deux recueils ou en cas d'échec de recueil.

Il est alors nécessaire d'organiser en semi-urgence un bloc opératoire avec les équipes d'urologie en accord avec l'oncologue ayant adressé le patient [**Rives 2012**] (NP 4).

Dans une étude rétrospective menée au sein de la fédération des CECOS, portant sur 129 patients âgés de 20 à 44 ans (30,9 ans +/- 4,9 ans) atteints de cancer du testicule, il n'a pas été noté de différence significative des paramètres spermatiques avant ou après orchidectomie ($p > 0,05$) [**Bujan 2013**] (NP 3).

Recueil des spermatozoïdes

À partir de quel âge proposer la conservation de spermatozoïdes ?

Selon le stade de Tanner ?

Le développement pubertaire est classé selon des stades décrits par Tanner. Le stade 3 correspond à un volume testiculaire de 5 mL. Ce stade est atteint normalement dès l'âge de 13 ans. Une étude observationnelle transversale suggère que la classification de Tanner, indicateur de la maturité physique, serait un indicateur de succès de conservation de spermatozoïdes plus précis que l'âge biologique [**Daudin 2015**]. Bien qu'une ébauche de la spermatogenèse en phase pré-pubertaire soit décrite avec présence de spermatozoïdes matures dès le stade III de Tanner, peu d'études ont rapporté la possibilité d'une conservation de spermatozoïdes avant l'âge de 13 ans [**Menon 2009, Bizet 2012, Laverdure 2012, Daudin 2015**]. Dans leur étude, Klosky et al. n'ont inclus que des patients de plus de 13 ans, présentant un stade de Tanner > 3. Les auteurs ne précisent pas s'ils ont exclu des patients avec un stade de Tanner ≤ 3.
Le succès de la conservation de spermatozoïdes est plus élevé chez les adolescents ayant un stade de Tanner ≥ 4 (OR = 4,25 ; 95 % IC [1,60-11,27] ; p = 0,004) [**Klosky 2018**] (NP 4).

Une étude rétrospective entre 1995 et 2005, portant sur 80 adolescents entre 13 et 18 ans, adressés pour une conservation de spermatozoïdes avant un traitement gonadotoxique rapporte 16,2 % d'échecs de recueil, 83,7 % de recueils effectifs, et 17,5 % d'échecs de conservation pour asthénozoospermie totale [**van Casteren 2008**]. Dans cette étude, aucune relation significative n'a été établie entre le taux de réussite de la conservation et l'âge mais il s'agissait d'une étude avec faible effectif. La conservation de spermatozoïdes était possible dès l'âge de 13 ans, mais l'âge ne semblait pas être un facteur prédictif de succès de la conservation de spermatozoïdes. Ils conseillent de proposer la conservation de spermatozoïdes dès l'âge de 12 ans à condition d'avoir débuté les premières phases du développement pubertaire. Le groupe des 13-14 ans avait un taux plus bas de testostérone mais normal d'inhibine B, pouvant s'expliquer par le fait que l'inhibine B augmente dès le stade G1P1 de Tanner alors que la testostérone augmente plus tard, après le stade G2P2, tel que précédemment rapporté [**Radicioni 2005**] (NP 4).
L'exploration systématique de la fonction endocrine testiculaire réalisée lors de la conservation de spermatozoïdes révèle une forte corrélation entre les valeurs de l'inhibine B et la numération spermatique (p < 0,01), mais aucune relation prédictive entre le bilan hormonal et le succès du recueil. Cependant dans cette étude, le volume testiculaire n'a pas été mesuré et le stade Tanner n'est disponible que pour 16/80 patients seulement [**van Casteren 2008**] (NP 4).

Comme précisé par le groupe de travail de l'ESHRE sur la préservation de la fertilité masculine, les critères de maturation testiculaire chez le jeune garçon ne sont pas caractérisés par des manifestations cliniques aussi visibles que chez la fille et il est difficile de prédire la possibilité de recueillir des spermatozoïdes. La présence de spermatozoïdes (basée sur une spermaturie témoin de la spermarche) se retrouve chez 5 % des garçons cliniquement prépubères et chez 50 % des garçons ayant un stade de Tanner entre II et III pour les poils pubiens [**Picton 2015**] (NP4).

Selon le volume testiculaire ?

La spermarche est estimée entre 11-17 ans quand le volume testiculaire est compris entre 5 et 20 ml [**Schaefer 1990**] (NP 4).

Kliesch et al. ont comparé les résultats de conservation de spermatozoïdes entre 12 adolescents (14-17 ans) et 17 adolescents (18-20 ans) ayant la même pathologie cancéreuse *vs* 210 adultes > 20 ans. Le volume testiculaire ne variait pas entre les groupes et n'était pas corrélé à l'âge des patients. En revanche, les adolescents (14-17 ans) ont une concentration de spermatozoïdes inférieure aux valeurs observées chez les adultes [**Kliesch 1996**] (NP 4).

L'étude rétrospective de Kamischke et al. a comparé les valeurs du spermogramme, la mesure du volume testiculaire et la faisabilité de la conservation des spermatozoïdes chez 111 adolescents (< 20 ans) et 740 adultes (20-40 ans). Le volume testiculaire est significativement corrélé à l'âge ($r = 0,24$; $p = 0,0096$), au taux plasmatique de testostérone ($p = 0,0048$) et à la numération spermatique ($p = 0,0064$). Le volume testiculaire des adolescents n'était pas différent de celui des adultes, excepté pour les cancers des os (16,9 ± 1,0 *vs* 20,9 ± 1,1 chez les adultes, $p < 0,05$). Tous les adolescents de cette étude ont un volume testiculaire normal ou subnormal (≥ 5 ml), et un seul patient présentait une azoospermie (19 ans avec tératome médiastinal). La conservation de spermatozoïdes a été effective pour 103/111 des adolescents de cette étude. Quarante et un adolescents avaient un dosage de la testostérone inférieur aux valeurs de l'adulte de 12 nmol/L en dépit d'un volume testiculaire normal ou subnormal ajusté à l'âge [**Kamischke 2004**] (NP 4).

Faisabilité de la conservation de spermatozoïdes selon les paramètres spermatiques et selon l'âge (cf. Tableau 19)

Une étude rétrospective monocentrique menée entre 1984 et 2006, incluant 156 adolescents a montré qu'il était possible de proposer la conservation de spermatozoïdes à partir de l'âge de 13 ans [**Menon 2009**] (NP 4).

Cependant, d'autres études ont rapporté la possibilité de congélation effective dès l'âge de 11 ans. Laverdure et al. ont publié les données rétrospectives de 1982 à 2010, issues d'un CECOS, concernant 250 patients âgés entre 11 et 21 ans. Le recueil effectif de sperme a été possible dès l'âge de 11 ans (un patient de 11 ans et un de 12 ans). Cependant, 30 à 33 % des adolescents âgés de 13 à 14 ans ont eu un échec de recueil et 12 % des adolescents de plus de 15 ans [**Laverdure 2012**] (NP 4).

Daudin et al. ont analysé rétrospectivement dans une étude multicentrique les paramètres spermatiques de 4 345 adolescents, recueillis entre 1973 et 2007, adressés aux 23 CECOS français pour conserver leurs spermatozoïdes avant mise en place d'un traitement anticancéreux. Plus de la moitié des patients étaient âgés de 18 à 20 ans, 39 % entre 15 et 17 ans et seulement 5 % âgés de moins de 15 ans. Le plus jeune patient avait 11 ans, mais la tentative de recueil s'est soldée par un échec. Le premier recueil suivi d'une congélation de spermatozoïdes effective concernait un patient de 12 ans. La faisabilité du recueil augmente significativement avec l'âge : 81 % des patients réussissent le recueil dans le groupe 11-14 ans, 91 % dans le groupe 15-17 ans et 95 % dans le groupe 18-20 ans ($p < 0,001$). Cette étude a montré 3,3 fois plus de congélations de spermatozoïdes chez les moins de 15 ans à partir de l'année 2000 avec une variation significative des paramètres spermatiques selon

l'âge. La concentration en spermatozoïdes était comprise entre 61,75 × 10^6/mL pour les 11-14 ans et 138,81 × 10^6/mL pour les 18-20 ans ; $p < 0,01$. Cette concentration est multipliée par deux entre les groupes 11-14 et 15-17 ans atteints de lymphomes, de leucémies aiguës, de tumeurs osseuses mais diminue chez les patients atteints de tumeurs germinales [**Daudin 2015**] (NP 4). Il est à noter que cette étude n'a pas étudié le lien entre les stades de Tanner et la conservation effective.

Une étude rétrospective portant sur 1 158 patients présentant un cancer du testicule et ayant conservé leurs spermatozoïdes au sein de 11 CECOS, a mis en évidence une baisse significative des paramètres spermatiques dans le groupe de patients âgés de 14 à 19 ans *vs* le groupe de patients âgés de 20 ans ou plus. La concentration en spermatozoïdes (16,6 +/- 24,94 *vs* 25 +/- 25,6 M/ml, p = 0,016) et le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat (391 +/- 50,5 *vs* 96 +/- 199,11 M/éjaculat, p = 0,001) sont significativement augmentés dans le groupe 20 ans et plus [**Rives 2012**] (NP 4).

Une autre étude rapporte une augmentation du nombre de paillettes congelées avec l'âge sachant que le nombre de paillettes constituées dépend des paramètres spermatiques (une dizaine à 11 ans, une quinzaine à 15 ans et > 25 paillettes après 19 ans) [**Laverdure 2012**] (NP 4)

Une étude transversale rétrospective multicentrique internationale (3 centres) a comparé les valeurs du spermogramme entre 197 adolescents de 11 à 19 ans et 95 adultes atteints de cancers bénéficiant d'une proposition de conservation de spermatozoïdes avant de débuter un traitement potentiellement stérilisant (hors cancer du testicule). Les adolescents atteints de cancer ont une plus grande prévalence d'azoospermie que les adultes (8,6 % (17/197 adolescents) *vs* 3,2 % (3/95 adultes)). Les paramètres spermatiques sont inférieurs chez les adolescents comparés à ceux des adultes mais dans les deux cas ces valeurs sont inférieures aux valeurs de l'OMS. Les taux plus élevés d'azoospermie chez les adolescents (66,7 % à 12 ans *vs* 6,7 % à 17 ans et 3,2 % à l'âge adulte) seraient liés à la puberté débutante plus qu'à la maladie cancéreuse elle-même. Cette étude suggère que le statut pubertaire serait l'élément majeur pouvant expliquer l'azoospermie constatée chez l'adolescent, mais aucune corrélation avec les stades de Tanner n'a été faite [**Halpern 2019**] (NP 4).

La plupart des études montrent que les paramètres spermatiques s'améliorent avec l'âge chez l'adolescent pour atteindre progressivement des valeurs proches de celles de l'adulte (cf. normes OMS 2010).

TABLEAU 19 : PARAMÈTRES SPERMATIQUES AU MOMENT DE LA CONSERVATION DE SPERMATOZOÏDES : ADOLESCENTS *VS* ADULTES, D'APRÈS [PICTON 2015]

Table I Semen parameters of adolescents compared with adults at the time of cryopreservation.

Patients	Age (years)	Sperm concentration (mill/ml)	Forward motility (%)	Cryopreservation performed (%)	Author
Adults ($n = 740$)	20–39	34 ± 6 (mean ± SD)	50 ± 3 (mean ± SD	88	Kliesch *et al.* (1996) and Kamischke *et al.* (2004)
Adolescents ($n = 111$)	14–20	48 ± 18 (mean ± SD)	48 ± 5 (mean ± SD)	96	Kliesch *et al.* (1996) and Kamischke *et al.* (2004)
Adolescents ($n = 80$)	14–19	9 ± 7 (median ± SEM)	26 ± 2 (median ± SEM)	66	Van Casteren *et al.* (2008a)
Adolescents ($n = 156$)	13–20	35 ± 3 (mean ± SEM)	30 ± 1 (mean ± SEM)	3	Menon *et al.* (2009) Daudin *et al.* (2015)
Adolescents ($n = 4004$)	11–14	42 ± 66 (mean ± SD)	33 ± 21 (mean ± SD)	81	
	15–17	52 ± 71 (mean ± SD)	37 ± 21 (mean ± SD)	91	
	18–20	49 ± 73 (mean ± SD)	39 ± 21 (mean ± SD)	95	

Jusqu'à quel âge peut-on congeler ses spermatozoïdes ?

En juillet 2017, le Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine avait conseillé un âge limite de recours à l'AMP, à savoir 60 ans pour les hommes et 43 ans pour les femmes.

La conservation des spermatozoïdes ayant une finalité d'utilisation dans le cadre de l'AMP, il est important que la limite d'âge préconisée pour l'AMP s'applique également à la conservation de gamètes avant traitement à risque pour la fertilité et que les patients soient clairement informés de ces limites au moment de la conservation et lors des demandes de maintien de la conservation. Cet âge limite de recours à l'AMP a été confirmé par la cour administrative d'appel de Versailles le 5 mars 2018 et le Conseil d'État en date du 17 avril 2019 (cf. Données réglementaires).

Taux de succès

Succès du recueil de sperme en fonction de l'âge

La réussite du recueil de sperme a été rapportée dans plus de 80 % des cas chez l'adolescent comme chez l'adulte. Les différentes études rapportent que ce taux de réussite est proportionnel à l'âge (cf. Tableau 20).

TABLEAU 20 : TAUX DE SUCCÈS DE RECUEIL DE SPERME

Référence	Âge des patients	Nombre de recueils / nombre de patients	Taux de recueils effectifs
Kliesch et al. 1996	14-17 ans	11/12	91,6 %
Van Casteren et al. 2008	13-18 ans	67/80	83,7 %
Menon et al. 2009	13-20 ans	Non précisé	88,5 %
Bizet et al. 2012	29,3 ans ± 8.8	978/1 007	98,01 %
Daudin et al. 2015	11-20 ans	Non précisé	93 %
	11-14 ans	Non précisé	81 %
	Tous les patients (toutes tranches d'âges confondues)	3 616/4 004	83 %
Klosky et al. 2018	13-21 ans	67/78	85,9 %

Succès de la conservation de spermatozoïdes

Kamischke et al. [**Kamischke 2004**] définissent le succès de la conservation comme la présence d'au moins un spermatozoïde mobile à l'issue du processus de congélation/décongélation.

D'autres auteurs considèrent la conservation de spermatozoïdes effective même si les spermatozoïdes sont tous immobiles à condition que la vitalité soit non nulle, sachant que des grossesses ont été décrites après micro injection de spermatozoïdes immobiles sélectionnés après un hypo-osmotic-swelling test [**Ved 1997**] (NP 4).

La conservation de spermatozoïdes est possible dans 66 à 93 % des cas (cf. Tableau 21). Les échecs de conservation concernent les échecs de recueil et les échecs liés à des paramètres spermatiques insuffisants.

Il s'agit dans la majorité des cas d'indications de conservation dans le cadre du cancer à l'exception de l'étude de Menon et al. qui rapporte 83,9 % d'indications cancer [**Menon 2009**].

TABLEAU 21 : TAUX DE SUCCÈS DE LA CONSERVATION DE SPERMATOZOÏDES

Référence	Taux de succès de la conservation de spermatozoïdes	Âge	Nombre de conservations réussies par patient
Daudin et al. 2015	83 %	11-20 ans	3 616/4 345
Van Casteren et al. 2008	66,7 %	13-18 ans	53/80
Kamischke et al. 2004	92,7 % (13,6 - < 20 ans) *vs* 89,3 % succès chez l'adulte	13-19 ans 20-39 ans	103/111 adolescents < 20 ans 661/740 adultes (20-39 ans)
Menon et al. 2009	88,5 % (156 adolescents entre 13 et 20 ans : moyenne âge 17,81 ± 0,14) dont 131/156 indications cancer	13-20 ans (17,81 ± 0,14)	Non précisé dans l'article
Bizet et al. 2012	90,4 %	12,7-64,8 ans (29,3 ± 8,8)	911/1 007
Klosky et al. 2017b	82,1 %	13-21 ans	64/78

Les taux de succès de la conservation de spermatozoïdes les plus élevés rapportés chez Kamischke et al. pourraient s'expliquer par le fait que seuls 25 % des patients jeunes (13-19 ans) avaient un cancer du testicule *vs* 62 % chez les adultes [**Kamischke 2004**]. Or les caractéristiques spermatiques initiales sont plus souvent altérées dans les cancers du testicule. La présence de spermatozoïdes vivants lors de la congélation ne garantit pas toujours la faisabilité ultérieure de la fécondation in vitro assistée de la microinjection intracytoplasmique (ICSI). La réalisation d'un test de décongélation permet en cas de positivité, c'est-à-dire, en présence de spermatozoïdes mobiles, la validation future de l'utilisation des spermatozoïdes congelés [**Bizet 2012**]. D'autres auteurs, dans les cas limites, préfèrent limiter la réalisation de ce test sur l'une des paillettes de spermatozoïdes congelés afin d'optimiser la conservation. Dans ce cas, l'utilisation ultérieure des spermatozoïdes congelés ne peut être garantie.

Durée de la conservation de spermatozoïdes

Il a été rapporté dans une étude de cas, une naissance vivante après utilisation de paillettes de spermatozoïdes conservées pendant 28 ans [**Feldschuh 2005**] (NP 4). Aucune durée maximale de conservation des spermatozoïdes n'a été rapportée à ce jour dans la littérature.

Impact du type de cancer sur les paramètres spermatiques et les taux de succès

Van Casteren et al. ont analysé la faisabilité de la conservation de spermatozoïdes chez 80 adolescents (13,7-18,9 ans) avant chimiothérapie, révélant que les patients avec LAL ont une concentration en spermatozoïdes plus élevée comparée à celle de ceux ayant des tumeurs solides, tumeurs cérébrales, lymphomes de Hodgkin, leucémie aiguë myéloblastique et maladie auto immune ($p < 0,05$). Au total, 14/80 (17,5 %) patients n'ont pas pu bénéficier d'une conservation de spermatozoïdes en raison d'une absence totale de spermatozoïdes mobiles à l'issue du recueil de sperme. L'oligozoospermie souvent rapportée avant tout traitement pourrait être liée à un impact du cancer, à une anomalie de la spermatogenèse pré-existante ou à des troubles endocrines. L'impact du stress lié au recueil de sperme lui-même peut également nuire à la qualité du recueil [**van Casteren 2008**].

Les paramètres spermatiques sont souvent significativement diminués au moment du diagnostic dans un contexte de cancer du testicule comparés à ceux d'autres cancers avec présence d'une oligospermie dans plus de 60 % des cas. D'après une étude rétrospective[61] (NP4), 14 % des patients atteints d'un cancer du testicule présentent une azoospermie *vs* 3 % des patients atteints de lymphomes. Par ailleurs, il est admis que la concentration en spermatozoïdes est normale pour environ 60 % des patients atteints de lymphomes ou de leucémies [**Kliesch 2010**].

Bizet et al. ont réalisé une étude rétrospective monocentrique portant sur 1 080 patients adressés pour conservation de spermatozoïdes avant traitement du cancer. La moyenne d'âge était de 29,3 ± 8,8 ans (12,7-64,8). Les patients atteints d'un cancer du testicule avaient une concentration de spermatozoïdes et un nombre total de spermatozoïdes par éjaculat diminué par rapport aux autres types de cancer. De plus le taux d'azoospermie était supérieur dans le groupe des cancers du testicule non séminomateux (8,6 %, $p = 0,02$). En revanche cette étude

[61] van der Kaaij MA, Heutte N, van Echten-Arends J, Raemaekers JM, Carde P, Noordijk EM, Fermé C, Thomas J, Eghbali H, Brice P, Bonmati C, Henry-Amar M, Kluin-Nelemans HC. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. Haematologica. 2009 Dec;94(12):1691-7.

ne retrouve pas d'impact du type de cancer sur le succès de la conservation de spermatozoïdes. Le nombre de paillettes confectionnées était le plus élevé dans le groupe cancer du testicule (non séminomateux) ($p < 0,001$), malgré les paramètres spermatiques diminués, en lien possible avec un volume de l'éjaculat supérieur dans ce groupe par rapport aux autres types de cancer [**Bizet 2012**] (NP4).

L'impact de la conservation de spermatozoïdes sur les probabilités de paternité après traitement du lymphome Hodgkinien (LH) a été évalué dans une étude de cohorte du groupe de lymphomes de l'EORTC-GELA incluant 3 399 patients de sexe masculin originaires de 13 pays d'Europe. Un questionnaire écrit (LSQ[62]) a été élaboré et envoyé à 1 849 patients en rémission. La médiane de suivi post-congélation de spermatozoïdes était de 13 ans [5-36 ans]. 902 hommes âgés de 15 ans et plus ont répondu au questionnaire LSQ parmi lesquels 40 % (363) ont pu bénéficier de la conservation de leurs spermatozoïdes avant le début d'un traitement potentiellement gonadotoxique dont 21 % (78/363) ont utilisé leur sperme cryoconservé en AMP :

- 62 % (48/78) ont réussi à concevoir un ou plusieurs enfant(s) ;
- 35 % (27/78) n'ont pas obtenu de grossesse ;
- 4 % (3/78) ont eu un enfant spontanément au cours de leur parcours en AMP.

Parmi les 902 patients, 334 ont évoqué avoir eu un projet parental et parmi eux 206 (61 %) ont obtenu une grossesse spontanée.
La conservation de spermatozoïdes a été réalisée en tenant compte de l'utilisation des agents alkylants, de l'âge au moment du traitement et de la présence d'un traitement de seconde ligne (non, oui).
Cette enquête LSQ a montré que les hommes atteints d'un LH ayant bénéficié d'une congélation de leurs spermatozoïdes ont deux fois plus de chances de pouvoir concevoir par rapport à ceux qui n'ont pas pu conserver leurs spermatozoïdes. En effet, 23 % des patients n'ayant pas pu concevoir spontanément n'avaient pas de spermatozoïdes conservés disponibles [**van der Kaaij 2014**] (NP 4).

Rives et al. ont étudié rétrospectivement dans une étude nationale multicentrique les paramètres spermatiques de 1158 patients ayant congelé leurs spermatozoïdes entre 1999 et 2003 avant traitement pour un cancer du testicule. Les patients étaient âgés entre 14 et 56 ans (moyenne d'âge 29,7 ± 6,57 ans). La concentration en spermatozoïdes et le nombre total de spermatozoïdes étaient significativement diminués chez les patients ayant un antécédent de cryptorchidie, après orchidectomie et dans les cancers testiculaires stade III. La concentration en spermatozoïdes était diminuée dans le groupe tumeurs séminomateuses (29×10^6/ml, $p = 0,003$) et tumeurs mixtes (29×10^6/ml, $p = 0,018$) comparée à celle du groupe des tumeurs non séminomateuses (46×10^6/ml). La même tendance était observée pour le nombre total de spermatozoïdes en millions par éjaculat ($p = 0,03$). Les tumeurs séminomateuses pourraient modifier la régulation de la spermatogenèse par une action directe sur les cellules germinales normales ou les cellules de Sertoli expliquant cette diminution des paramètres spermatiques dans ce groupe. Les altérations spermatiques initiales pourraient être secondaires à une toxicité locorégionale de la tumeur comme en témoigne l'altération de la spermatogenèse en zone péri-tumorale liée à des facteurs paracrines, à l'effet de masse et

[62] Learning Styles Questionnaire

à l'hyperthermie. Une autre hypothèse serait liée à un effet toxique de la tumeur qui s'exercerait par voie systémique sur le testicule sain [**Rives 2012**] (NP 4).

Bujan et al. ont comparé dans une étude prospective nationale multicentrique les paramètres spermatiques de 129 patients atteints de cancer du testicule (67 séminomes purs et 62 tumeurs non séminomateuses) avant le démarrage de tout traitement gonadotoxique, et à 3, 6, 12 et 24 mois après arrêt du traitement *vs* un groupe contrôle de 257 patients fertiles. Les patients étaient âgés de 20 à 44 ans (moyenne 30,9 ans ± 4,9). La fréquence des facteurs de risque pouvant influer sur les paramètres spermatiques ne différait pas entre le groupe contrôle et le groupe des cancers du testicule ($p > 0,05$). Le groupe cancer du testicule avait, avant tout traitement, un pH plus élevé, un volume total de l'éjaculat (3,6 ± 1,65 *vs* 3,95 ± 1,9 ; $p < 0,05$), une concentration en spermatozoïdes (31,26 ± 31,8 *vs* 98,67 ± 90,91 ; $p < 0,05$), une numération totale (115,16 ± 142,48 *vs* 361,95 ± 343,25 ; $p < 0,05$) et un nombre total de spermatozoïdes mobiles (53,93 ± 69,08 *vs* 150,49 ± 126,37 $p < 0,05$) diminués comparés à ceux du groupe contrôle. Cette étude a confirmé le fait que les paramètres spermatiques pouvaient être altérés avant tout traitement dans le cancer du testicule. La cryptorchidie est un facteur de risque connu d'altération du spermogramme et de risque de cancer mais cette étude a retrouvé des anomalies spermatiques chez des patients sans antécédent de ce type. De même, l'orchidectomie aurait pu être en cause mais aucune différence dans les paramètres du spermogramme n'a été constatée avant ou après chirurgie dans cette étude. Les hypothèses pouvant expliquer ces altérations initiales seraient soit un impact lié à la maladie ou au stress, soit l'existence d'un terrain sous-jacent de dysgénésie gonadique comme décrit par Skakkebaek et al. [**Skakkebaek 2001, Bujan 2013**] (NP 3).

Zakova et al. ont analysé rétrospectivement sur une période de 18 ans les caractéristiques spermatiques de 523 patients ayant bénéficié d'une congélation de leurs spermatozoïdes avant traitement pour un cancer du testicule. Dans cette étude, le cancer du testicule représentait 47 % des indications de préservation de fertilité pour cancer (n = 1 111 patients). Parmi les 557 patients âgés de 28,5 ans (± 6,6) en moyenne (écart type : 13-64 ans) adressés pour congeler leurs spermatozoïdes, 34 (6,1 %) n'ont pas pu préserver en raison d'une azoospermie et 523 (93,9 %) ont pu conserver leurs spermatozoïdes. Parmi ces derniers, 31 (5,6 %) avaient un spermogramme normal, 296 (53,1 %) avaient une oligoasthénotératozoospermie et 196 (35,2 %) présentaient soit une oligozoospermie, soit une asthénozoospermie. Ces altérations spermatiques initiales pourraient être liées à des anomalies de la différenciation des testicules pendant le développement embryonnaire en lien avec une dysgénésie gonadique. Ces anomalies peuvent également être secondaires à des troubles de la régulation endocrine. Du fait du lien possible entre altérations du spermogramme et cancer du testicule, un examen urologique de dépistage des cancers testiculaires est pratiqué chez les hommes présentant des troubles de la spermatogenèse [**Zakova 2014**] (NP 4).

L'étude rétrospective multicentrique de Daudin et al. portant sur 4 345 adolescents, a mis en évidence une différence significative de la numération totale de spermatozoïdes selon l'âge et le type de cancer, numération totale multipliée par deux entre les groupes 11-14 ans et 15-17 ans dans les lymphomes, leucémies et tumeurs osseuses [**Daudin 2015**] (NP 4).

Spécificité chez l'adolescent

Refus de conservation de spermatozoïdes

Les données de la littérature sont peu exhaustives sur les taux de refus chez les adolescents.

L'étude de Daudin et al. est la seule étude nationale multicentrique avec un effectif représentatif de la population concernée. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une durée de 34 ans concernant les données de 4 345 jeunes âgés de moins de 21 ans adressés au CECOS pour conservation de spermatozoïdes avant traitement anticancéreux. 4 314 (99 %) des adolescents ont tenté un recueil de sperme et 31/4 345 (0,7 %) l'ont refusé d'emblée [**Daudin 2015**] (NP 4).

Échec de recueil

Les taux d'échec de recueil rapportés dans la littérature chez les adolescents sont variables entre 7,1 % et 16,3 % et émanent d'études rétrospectives (cf. Tableau 22).

TABLEAU 22 : TAUX D'ÉCHECS DE RECUEIL DE SPERME

Référence	Âge des patients	Nombre d'échecs	Taux d'échecs de recueil
Daudin et al. 2015	11-20 ans	310/4 314	7,1 %
Van Casteren et al. 2008	13-18 ans	NP	16,3 %
Menon et al. 2009	13-20 ans	18/156	11,5 %
Laverdure et al. 2012	15-21 ans	NP	12 %
Bizet et al. 2012	12-65 ans	29/1007	2,87 %

NP : Données non précisées

Une étude portant sur 80 jeunes adolescents (13 et 18 ans), adressés pour conservation de spermatozoïdes avant traitement gonadotoxique entre 1995 et 2005 rapporte 16,3 % d'échec de recueil et 5 % de conservation de spermatozoïdes pour asthénozoospermie totale. Le haut niveau de stress lié à l'annonce de la maladie et à la nécessité de réaliser un recueil de sperme pourrait expliquer les échecs de recueil et les troubles éjaculatoires. Ils évoquent également l'altération de l'état général liée à la maladie [**van Casteren 2008**] (NP 4).

Menon et al. mentionnent que 13,5 % des patients (21/156) ont eu au moins un échec de recueil de sperme et 11,5 % (18/156) un échec total de recueil. Ces adolescents n'étaient pas significativement plus jeunes (p = 0,08) comparés à la moyenne d'âge globale de l'étude (17,05 *vs* 17,81) [**Menon 2009**] (NP 4).

Laverdure et al. ont étudié les données d'adolescents âgés entre 11 et 21 ans, recrutés entre 1982 et 2010. Le pourcentage d'échec de recueil après 15 ans est stable autour de 12 % alors qu'il est plus élevé pour la tranche d'âge 13 à 14 ans (respectivement 33 et 30 %). En revanche, le nombre de paillettes réalisé augmente avec l'âge et est indépendant du taux de réussite au recueil (une dizaine à 11 ans, une quinzaine à 15 ans et plus de 25 après 19 ans) [**Laverdure 2012**] (NP 4).

Des échecs de recueil ont été observés par Bizet et al. chez 29/1 007 patients (2,87 %) [29,3 ± 8,8] mais cette étude ne concernait pas les adolescents spécifiquement. À noter que tous âges confondus, la moyenne d'âge des patients avec échec complet de recueil ne différait

pas significativement de celle des patients ayant au moins un recueil effectif (31,1 ± 13 *vs* 29,2 ± 8,7 ; p = 0,46) [**Bizet 2012**] (NP 4).

Hypospermie chez l'adolescent

Le volume de l'éjaculat rapporté dans la littérature chez les adolescents varie selon l'âge. Les données rapportées dans la littérature émanent d'études rétrospectives (cf. Tableau 23).

TABLEAU 23 : HYPOSPERMIE CHEZ L'ADOLESCENT – SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

Référence	Pathologie	Nombre adolescents / Nombres adultes	durées d'abstinence	Volume éjaculat
Kamischke et al. 2004)	Tous cancers	111/740	13 ± 3 *vs* 8 ± 2	3,69 ± 0,1 (> 25 ans) *vs* 1,7 ± 0,3 (15 < 16)
Kamischke et al. 2004	Groupe lymphomes	36/151	NP	2,6 ± 0,3 *vs* 3,6 ± 0,2 (p < 0,05)

NP : Données non précisées

Kamischke et al. ont analysé 936 candidats à la conservation de spermatozoïdes dans le cadre de pathologies cancéreuses : 111 adolescents (≥ 13,5 et < 20 ans) et 740 adultes de plus de 20 ans entre 1989 et 2003. Les adolescents de cette série avaient des durées moyennes d'abstinence non significativement différentes de celles des adultes dans la plupart des indications (cancer du testicule 9 ± 2 jours *vs* adulte 7 ± 1 jours, leucémie aiguë 14 ± 4 jours *vs* 10 ± 2 jours, cancer des os : 12 ± 6 jours *vs* 11 ± 3 jours et autres cancers : 12 ± 4 jours *vs* 5 ± 1 jours) à l'exception des adolescents du groupe lymphome dont l'abstinence était significativement supérieure à celle des adultes de ce groupe pour les mêmes maladies (13 ± 3 jours *vs* 8 ± 2 jours mais p non précisé). Par ailleurs, le volume de l'éjaculat en mL des patients du groupe lymphome est significativement supérieur chez l'adulte comparé à l'adolescent (3,6 ± 0,2 *vs* 2,6 ± 0,3 ; p < 0,05) et chez l'adulte du groupe cancer du testicule comparé à l'adulte avec lymphome (4,0 ± 0,1 *vs* 3,6 ± 0,2 ; p < 0,05) ainsi que chez l'adulte comparé à l'adolescent dans le cancer du testicule (4 ± 0,1 *vs* 3,2 ± 0,4 ; p < 0,05). Dans le groupe lymphomes, la durée d'abstinence s'est révélée positivement corrélée au volume de l'éjaculat. Le volume de l'éjaculat est le seul paramètre spermatique qui varie significativement en fonction de l'âge. Le groupe des adolescents de moins de 16 ans a un volume moyen de l'éjaculat en ml significativement diminué comparé à celui du groupe 20-< 25 ans (1,7 ± 0,3 *vs* 3,6 ± 0,1 ; p < 0,05) et au groupe 25-<30 (1,7 ± 0,3 *vs* 3,9 ± 0,1). De même, les groupes d'adolescents de moins de 15 ans et de moins de 16 ans ont des volumes moyens de l'éjaculat par mL significativement diminués par rapport aux adultes 30-< 35 ans et 35-< 40 ans (1,5 ± 0,3 et 1,7 ± 0,3 *vs* 4,3 ± 0,2 et 3,9 ± 0,2 ; p < 0,05) [**Kamischke 2004**] (NP 4).

Menon et al. ont analysé les paramètres spermatiques de 156 adolescents (13-20 ans) adressés pour congélation de leurs spermatozoïdes dont 84 % étaient adressés pour indication cancéreuse. 67 % des patients présentent un volume normal (≥ 2 mL) qui augmente significativement avec l'âge (0,28 mL ± 0,09 à 14 ans *vs* 3,25 mL ± 0,25 à 20 ans ; p non précisé). En revanche, le volume de l'éjaculat est significativement supérieur après traitement qu'en pré-traitement (2,93 mL ± 0,29 *vs* 1,96 mL ± 0,26 ; p = 0,009). Ceci peut s'expliquer par l'augmentation de l'âge des patients reçus en post-traitement qui s'accompagne d'une amélioration de la croissance testiculaire (âge avant traitement 17,82 ± 0,7 *vs* 27,36 ± 1,23 en

post traitement ; p < 0,0001) Le volume de l'éjaculat ne diffère pas selon le type de cancer [**Menon 2009**] (NP 4).

Daudin et al. mettent en évidence une variation du volume testiculaire en fonction de l'âge des patients et notent un échec de la conservation de spermatozoïdes pour 388/4 004 patients ayant réalisé un recueil du fait d'une hypospermie majeure [**Daudin 2015**] (NP 4).

Âge	11-14	15-17	18-20	total
Volume éjaculat (mL)	1,17 ± 1,16	2,02 ± 1,45	2,67 ± 1,62	2,36 ± 1,59

L'hypospermie retrouvée plus souvent chez les adolescents (p < 0,05) pourrait être liée à un développement androgénique encore incomplet [**Bahadur 2000, Bahadur 2002**].

Conservation de spermatozoïdes impossible

L'altération des caractéristiques spermatiques peut être soit liée à une immaturité testiculaire, soit au contexte clinique. La conservation de spermatozoïdes est impossible en cas d'azoospermie confirmée après examen du culot de centrifugation ou de vitalité nulle sur la totalité des essais. Les taux d'azoospermie rapportés dans la littérature varient entre 2,6 % et 18,75 % (cf. Tableau 24). Les critères de conservation du sperme varient en fonction des limites définies par les centres. Certains exigent un minimum d'un spermatozoïde mobile après décongélation pour valider la congélation, d'autres n'effectuent pas de test de décongélation pour préserver les paillettes avec un pronostic d'utilisation réservé. Kamischke et al. valident la congélation si au moins un spermatozoïde mobile est observé après décongélation [**Kamischke 2004**] (NP 4).

TABLEAU 24 : TAUX D'AZOOSPERMIE CHEZ L'ADOLESCENT RAPPORTE DANS LES ÉTUDES

Référence	Azoospermie	Âge	Nombre
Menon et al. 2009	2,6 %	13-20 ans	18/156
Kamischke et al. 2004	7 %	< 20 ans	7/111
Van Casteren et al. 2008	18,75 %	13,7-18,9 ans	15/80

Chez l'adulte, Bizet et al. ont rapporté un taux d'azoospermie de 4,8 % chez l'adulte (47/978) ; (âge 29,3 ± 8,8). La moyenne d'âge des patients avec azoospermie ne différait pas significativement de celle des patients sans azoospermie (30,2 ± 8,9 *vs* 29,2 ± 8,8). Les auteurs exigent un test de décongélation positif avec ou sans pentoxifylline avec au moins un spermatozoïde mobile pour valider la congélation [**Bizet 2012**] (NP 4).

Le seuil de validation de la congélation des spermatozoïdes est diminué depuis l'autorisation de la vitrification ovocytaire en France (loi de bioéthique, 2011). En effet en cas d'impossibilité de microinjection des ovocytes par absence de spermatozoïdes mobiles, les ovocytes peuvent être cryoconservés.

En cas d'impossibilité de conservation des spermatozoïdes éjaculés, il peut être proposé une exploration testiculaire avant traitement hautement gonadotoxique. Menon et al. ont réalisé 4 biopsies testiculaires dans ce contexte. Dans 3 cas sur 4, des spermatozoïdes testiculaires ont été congelés [**Menon 2009**] (NP 4).

Il n'existe pas de limites strictes pour définir un seuil en termes de qualité spermatique pour préconiser une stratégie de préservation de gamètes. Par ailleurs, la durée limite de conservation des spermatozoïdes congelés est conditionnée par l'âge de prise en charge du patient en AMP. Après évaluation du spermogramme selon les critères de WHO de 2010[63], la conservation est envisageable en présence de spermatozoïdes vivants, même en faible quantité. Cependant, si la numération des spermatozoïdes est inférieure à 0,1 M/mL, le succès de la conservation risque d'être réduit de façon significative. La plupart des patients atteints de cancer ont des paramètres spermatiques diminués au moment de la conservation, ce qui conduit à une baisse de la qualité des spermatozoïdes congelés [**Picton 2015**] (NP4). L'avènement de l'ICSI depuis 1992 permet de pallier ce déficit qualitatif [**Palermo 1992**].

Cas particulier de l'orchidectomie

Au moment du diagnostic (avant orchidectomie), 6 à 24 % des patients atteints de cancer du testicule sont azoospermes, d'après une revue de la littérature réalisée sur Pubmed® et Google scholar® entre 2000 et 2017 [**Moody 2019**].

Sans analyse du sperme au moment du diagnostic, ces patients ne peuvent être identifiés en préopératoire et bénéficier d'une onco-TESE synchrone à l'orchidectomie, ce qui peut être considéré comme une perte de chance.

Même si le patient a pu congeler des spermatozoïdes avant orchidectomie, il est souhaitable qu'il réalise au moins un prélèvement de sperme après orchidectomie (avant le début de tout traitement par radio- ou chimiothérapie). En effet, une étude prospective récente a été réalisée auprès de 24 patients atteints de tumeurs germinales testiculaires. Afin d'étudier si la qualité des spermatozoïdes est meilleure avant ou après orchidectomie, les auteurs leur ont demandé de réaliser un prélèvement de sperme avant orchidectomie unilatérale et de renouveler l'examen 30 jours après l'opération. Ont été analysées l'activité mitochondriale des spermatozoïdes, la fragmentation de l'ADN et l'intégrité des acrosomes. Le plasma séminal a été utilisé pour évaluer les niveaux de peroxydation des lipides. Aucune différence significative n'était observée concernant le spermogramme, mais une diminution significative de la fragmentation de l'ADN et de la peroxydation des lipides ainsi qu'une augmentation de l'activité mitochondriale ont été observées après l'orchidectomie. D'après ces résultats, la qualité du sperme des hommes atteints de tumeurs des cellules germinales des testicules était meilleure après l'orchidectomie [**Andrade 2019**] (NP4).

Les curages ganglionnaires lombo-aortiques qui peuvent être réalisés en cas de cancer du testicule exposent à des troubles de l'éjaculation (anéjaculation, éjaculation rétrograde), parfois définitifs. Afin de diminuer ce risque, des techniques chirurgicales visant à préserver les voies sympathiques de manière bilatérale, ont été développées. Cependant, même dans ce cas, 2-6,7 % des hommes présentent une éjaculation rétrograde après la chirurgie. En cas de chirurgie ouverte des masses résiduelles post-chimiothérapie, il est rarement possible de réaliser une préservation des voies sympathiques, et entre 11-36 % des patients présentent une atteinte de l'éjaculation [**Coogan 1996, Jacobsen 1999, Crestani 2017**] (NP4).

Une étude de cohorte transversale réalisée chez 510 hommes candidats à une prostatectomie radicale a révélé que 20 % d'entre eux exprimaient le souhait de réaliser une préservation préopératoire de spermatozoïdes. Les hommes qui souhaitaient réaliser une préservation

[63] *World Health Organization.WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn. Geneva: World Health Organization, 2010.*

préopératoire de spermatozoïdes étaient plus jeunes, plus souvent sans enfant (21,2 % contre 8,8 %) et avaient plus souvent un désir important de paternité (64,7 % contre 9,3 %). Dans cette étude, 84 % des patients jugeaient nécessaire de disposer de cette possibilité [**Salonia 2013**] (NP4).

La prostatectomie radicale, comme la cysto-prostatectomie radicale interrompant systématiquement les voies génitales masculines (azoospermie obstructive constante), le prélèvement de sperme doit nécessairement être réalisé en préopératoire.

Techniques de recueil du sperme

« Pour des raisons de traçabilité, le sperme est recueilli au laboratoire sauf circonstances exceptionnelles documentées dans le dossier ».

Dans les situations exceptionnelles où le patient n'est pas en mesure de se déplacer, la plupart des études s'accordent pour autoriser un recueil en chambre d'hospitalisation en utilisant la procédure adaptée dans ce contexte en termes de consommables utilisés et d'identitovigilance. Le prélèvement devra ensuite être acheminé par un coursier dans un délai maximum de 30 mins à 1 heure [**Bizet 2012**] (NP 4) [Cahier BIOFORMA].

Masturbation

La technique de référence pour recueillir le sperme, définie dans les cahiers BIOFORMA et dans le guide OMS 2010[64] est la masturbation. Cette technique permet d'obtenir des spermatozoïdes qui pourront ensuite être conservés de nombreuses années sans altération de leur pouvoir fécondant [**Daudin 2015, Picton 2015**] (NP4).

Onco-TESE

Plusieurs études rapportent l'utilisation de la biopsie testiculaire avec extraction de spermatozoïdes suivie de leur congélation comme autre procédure permettant d'obtenir des spermatozoïdes en vue de leur conservation chez l'homme pubère (adolescent ou jeune adulte), encore appelé Onco-TESE (*Testicular Sperm Extraction*). La plupart des études analysées sont des études de cas ou des séries rétrospectives incluant un faible nombre de patients (2 à 39 patients), majoritairement suivis pour cancer du testicule (30 patients) ou pour un lymphome (17 patients), soit un nombre total de 86 patients rapportés dans la littérature [**Schrader 2002, Schrader 2003, Safsaf 2011, Furuhashi 2013, Berookhim 2014, Roque 2015, Lujan 2016, Tsutsumi 2017, Carrasquillo 2018, Hamano 2018, Kuroda 2018**] (NP4).

L'Onco-TESE a été évaluée en cas d'azoospermie non obstructive pour la majorité de ces publications. Schrader et al. ont comparé les Onco-TESE de 31 patients atteints d'azoospermie non obstructive dont 14 cas de cancer du testicule et 17 cas de lymphome avec un taux de TESE positives respectivement de 63 % et 47 % [**Schrader 2003**] (NP4).
Sur l'ensemble des 86 patients ayant bénéficié d'une Onco-TESE, 51,2 % (44 patients) ont permis d'isoler et de conserver des spermatozoïdes (NP4). L'onco-TESE a été aussi proposée en cas de nécrozoospermie ou d'échec au recueil de spermatozoïdes [**Picton 2015**] (NP4).

[64] *World Health Organization.WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn. Geneva: World Health Organization, 2010.*

De plus, durant la période péri-pubertaire, une immaturité physiologique du testicule est souvent présente avec un risque important d'oligozoospermie sévère voire d'azoospermie non obstructive [**Daudin 2015**] (NP4).
L'Onco-TESE a été aussi évaluée dans cette situation ; les auteurs suggèrent que si elle s'avère négative, l'Onco-TESE peut être associée à la congélation d'une partie du tissu testiculaire, afin de pouvoir conserver des cellules souches spermatogoniales (CSS) [**Picton 2015**] (NP4).

micro-TESE

Aucune étude de niveau de preuve suffisant, en dehors de rares études de cas, n'a pu être identifiée.

5.2.2. La conservation de tissu testiculaire

La congélation du tissu testiculaire a pour objectif de protéger et de conserver par refroidissement les CSS en les maintenant dans un état de vie et d'animation suspendues à des températures cryogéniques dans l'azote liquide (-196°C) **[Picton 2015]** (NP4). La première étape de la congélation du tissu testiculaire consiste à prélever chirurgicalement un ou plusieurs fragments de tissu testiculaire. La congélation de petits fragments de tissu testiculaire permet de maintenir les CSS dans leur "niche", et de préserver leurs interactions avec les cellules somatiques testiculaires principalement les cellules de Sertoli et les cellules de Leydig et d'envisager toutes les modalités d'utilisation des CSS.

Synthèse des pratiques actuelles

Certaines équipes internationales n'excluent pas la possibilité de proposer la conservation du tissu testiculaire pour les traitements à risque faible ou modéré sur la fertilité future [**Keros 2007, Wyns 2007, Wyns 2008, Ginsberg 2010, Curaba 2011, Wyns 2011, Babayev 2013, Goossens 2013, Poels 2013, Sadri-Ardekani 2016, de Michele 2017, Ho 2017**] (NP4).
La congélation du tissu testiculaire est aussi envisagée lors d'une orchidectomie bilatérale ou unilatérale sur testicule unique **[Picton 2015]** (NP 4).
En France, la conservation du tissu testiculaire est inscrite dans la loi relative à la bioéthique du 7 juillet 2011, qui précise dans le code de la santé publique : « Art. L. 2141-11 - Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ».

Patient pré-pubère et pubère

Chez le garçon pré-pubère, la conservation de spermatozoïdes n'est pas possible car l'épithélium séminifère comporte principalement des cellules souches spermatogoniales (CSS) et des cellules de Sertoli. Au vu de ces données, il est nécessaire de mettre en œuvre des stratégies de préservation de la fertilité adaptées au garçon pré-pubère, en particulier lorsque la stratégie thérapeutique présente des risques d'altération irréversibles de l'épithélium séminifère. La conservation du tissu testiculaire est ainsi proposée chez le garçon pré-pubère voire l'adolescent dans le cadre de traitements à haut risque sur le pronostic de la fertilité ultérieure : les chimiothérapies à mauvais pronostic sur la fertilité, l'irradiation corporelle totale ou pelvienne, le conditionnement avant greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans ou en dehors du champ du cancer [**Picton 2015**] (cf. Tableau 25) (NP4). Elle peut être

également rapportée avant traitement gonadotoxique à risque faible ou intermédiaire [**Wyns 2007, Wyns 2008, Ginsberg 2010, Curaba 2011, Wyns 2011, Poels 2013, Pietzak 2015, de Michele 2017, Ho 2017, Portela 2019a, Portela 2019b**] (NP4).

TABLEAU 25 : PRINCIPALES INDICATIONS DE CONSERVATION DU TISSU TESTICULAIRE CHEZ LES GARCONS PRÉ-PUBÈRES ET CHEZ LES ADOLESCENTS [PICTON 2015]

Malignant diseases	Non-malignant diseases
Acute myeloid leukaemia	Hematopoietic stem cell transplantation in case of
Acute lymphoblastic leukaemia	
Testicular cancer	Drepanocytosis
Neuroblastoma	Thalassemia
Ependymoma	Idiopathic medulla aplasia
Hodgkin lymphoma	Granulomatous disease
Non-Hodgkin lymphoma	
Osteosarcoma	
Large B-cell lymphoma	Risk of testicular degeneration
Primitive neuroectodermal tumour (PNET)Rhabdomyosarcoma	Klinefelter's syndrome Vasectomy
Hepatoblastoma	
Cranial germinoma	
Medulloblastoma	
Anaplastic ependymoma	
Burkitt lymphoma	
Ewing Sarcoma	
Nasophyarynx carcinoma	
Undifferentiated sarcoma	
Ganglioma	
Pinealoblastoma	

Modalités de réalisation du prélèvement

Le prélèvement chirurgical se fait principalement de façon unilatérale ; il peut être bilatéral ou exceptionnellement intéresser un testicule entier [**Bahadur 2000, Kvist 2006, Wyns 2007, Wyns 2008, Curaba 2011, Babayev 2013, Poels 2013, de Michele 2017, Ho 2017**] (NP4). Cependant, le prélèvement chirurgical testiculaire en vue d'une congélation du tissu testiculaire ne modifie pas la croissance du volume du testicule opéré 1 mois, 6 mois et 12 mois après le prélèvement dans une étude prospective incluant 64 garçons, dont l'âge moyen était de 8 ans au moment de l'intervention [**Uijldert 2017**] (NP3).

Modalités de congélation du tissu testiculaire

À l'heure actuelle, il n'existe aucun protocole de référence concernant la congélation du tissu testiculaire humain. Les études intéressant la congélation du tissu testiculaire dans le champ du cancer sont des études rétrospectives rapportant l'expérience du centre et incluant des effectifs le plus souvent faibles (2 à 180 patients) [**Bahadur 2000, Keros 2005, Kvist 2006, Keros 2007, Wyns 2007, Wyns 2008, Ginsberg 2010, Curaba 2011, Wyns 2011, Babayev 2013, Goossens 2013, Poels 2013, Ginsberg 2014, Pietzak 2015, Sadri-Ardekani 2016, de Michele 2017, Ho 2017, Braye 2019, Portela 2019a, Valli-Pulaski 2019**] et surtout pour l'indication principale qui a été jusqu'à présent retenue en France, à savoir avant allo- ou

autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (2 à 78 patients) [**Keros 2007, Wyns 2011, Poels 2013, Ginsberg 2014, Pietzak 2015, Braye 2019**] (NP 3 et 4).

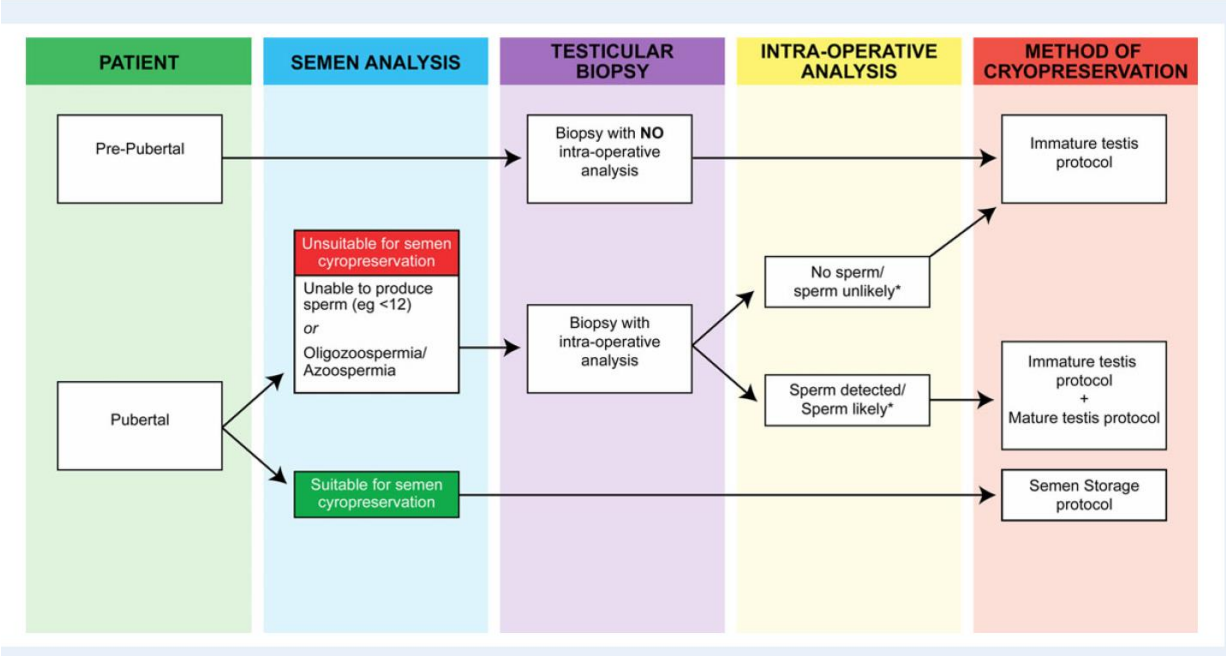
Le protocole de congélation le plus souvent utilisé est la congélation lente contrôlée avec « seeding » [**Keros 2005, Keros 2007, Wyns 2007, Wyns 2008, Ginsberg 2010, Curaba 2011, Wyns 2011, Babayev 2013, Poels 2013, Ginsberg 2014, Pietzak 2015, de Michele 2017, Ho 2017, Poganitsch-Korhonen 2017, Stukenborg 2018**]. De manière plus exceptionnelle, sont rapportés des protocoles de congélation :

- lente contrôlée sans seeding [**Sadri-Ardekani 2016**] ;
- lente non contrôlée en plaçant les échantillons dans un congélateur à - 80°C pendant 24 heures [**Goossens 2013, Baert 2019**] ;
- lente non contrôlée en plaçant les échantillons dans les vapeurs d'azote [**Bahadur 2000**] avant stockage dans l'azote liquide.

Enfin, certaines études explorent la voie de la vitrification du tissu testiculaire sur un faible nombre de patients [**Curaba 2011, Poels 2013**]. Le diméthylsulfoxyde (DMSO), cryoprotecteur pénétrant, ayant montré sa supériorité sur l'éthylène glycol (EG) [**Keros 2005**] semble être le plus recommandé dans les plus récents protocoles de congélation lente [**Keros 2007, Wyns 2007, Wyns 2008, Ginsberg 2010, Curaba 2011, Wyns 2011, Babayev 2013, Poels 2013, Ginsberg 2014, Pietzak 2015, de Michele 2017, Ho 2017**], le glycérol [**Bahadur 2000**], le propanediol [**Bahadur 2000**] comme l'EG [**Kvist 2006**] n'étant rapporté que par une seule équipe. Le sucrose, cryoprotecteur non pénétrant, est également ajouté comme composant des milieux de congélation [**Bahadur 2000, Kvist 2006, Wyns 2007, Wyns 2008, Curaba 2011, Wyns 2011, Babayev 2013, Goossens 2013, Poels 2013, de Michele 2017, Ho 2017**] (NP3).

En 2015, une concertation pluridisciplinaire de spécialistes européens associés à l'ESHRE a proposé un algorithme de prise en charge de la préservation de la fertilité des garçons pré-pubères ou des adolescents incluant la congélation du tissu testiculaire, avant traitement gonadotoxique (cf. Figure 17) [**Picton 2015**] (NP4).

FIGURE 17 : ARBRE DÉCISIONNEL RELATIF À LA CONSERVATION DU TISSU TESTICULAIRE DES GARÇONS PRÉ-PUBÈRES OU DES ADOLESCENTS [PICTON 2015]



Utilisation du tissu testiculaire

Différentes modalités d'utilisation du tissu testiculaire congelé permettant d'obtenir une spermatogenèse complète sont envisageables. Cependant, à notre connaissance, une restauration de la fertilité via l'induction d'une spermatogenèse complète (in vivo ou in vitro) reste encore irréalisée à ce jour dans l'espèce humaine. Même si l'utilisation du tissu testiculaire demeure actuellement dans le domaine de la recherche expérimentale, les résultats de ces recherches sont porteurs d'espoir en attendant l'application clinique humaine.

Transplantation de cellules germinales et greffe de tissu testiculaire

La congélation de fragments de tissu testiculaire immature (TTI), qui permet le maintien des cellules souches germinales (CSG) dans leur environnement, autorise toutes les options possibles de restauration de la fertilité. Chez le garçon, cette approche est encore expérimentale puisqu'à notre connaissance aucune naissance humaine n'a été rapportée suite à l'utilisation de TTI. À l'heure actuelle, il existe trois principales modalités d'utilisation du tissu testiculaire :

- la greffe de cellules souches germinales ;
- la greffe de tissu testiculaire ;
- la spermatogenèse in vitro.

La greffe de cellules souches germinales (d'après [**Barraud-Lange 2019**])

La greffe de CSG par injection intra-testiculaire est la technique de restauration de la fertilité la plus efficace chez l'animal. Les travaux fondateurs chez la souris [**Ogawa 2000**] ont été reproduits par d'autres équipes dans de nombreuses espèces de mammifères dont le primate non humain [**Hermann 2012**]. Dans cette dernière étude, la technique d'injection intra-testiculaire, auto et hétérologue, de CSG adultes et prépubères a permis de restaurer une spermatogenèse complète chez des singes receveurs préalablement traités par des doses

stérilisantes de busulfan. Les spermatozoïdes, ainsi produits, étaient capables de féconder des ovocytes in vitro par ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes) et de soutenir un développement embryonnaire jusqu'au stade pré-implantatoire. Les CSG humaines adultes et prépubères ont pu être isolées à partir de fragments de tissu testiculaire. Cependant, des verrous persistent pour leur utilisation en pratique clinique : (i) la possibilité d'expansion in vitro des CSG humaines, (ii) la preuve de l'innocuité de l'ensemble du procédé. Concernant le premier point, les spermatogonies ne représentent qu'une fraction restreinte des cellules testiculaires prépubères totales (0,1 % à 1 %) et seuls 5 à 10 % des CSG injectées sont capables de former des colonies dans les tubes séminifères des testicules. L'amplification du pool de spermatogonies contenues dans le TTI conservé est donc indispensable mais encore difficilement maîtrisée. Concernant le second point, les données animales sont rassurantes quant à la qualité des spermatozoïdes issus des spermatogonies injectées ainsi qu'à la santé des progénitures [**Kanatsu-Shinohara 2005, Mulder 2018**]. Toutefois, il demeure indispensable de prouver que la programmation épigénétique et la stabilité génétique des CSG humaines ne sont pas affectées par les procédés de congélation et de culture avant d'envisager une utilisation en thérapie humaine.

La greffe de tissu testiculaire

La greffe de fragments de tissu testiculaire immature constitue une alternative à l'utilisation de suspension de CSG en vue de restaurer la fertilité. Cette approche présente l'avantage de maintenir les CSG dans leur niche, non exposée à des toxiques, et de maintenir ainsi les interactions naturelles entre les cellules germinales et les cellules somatiques. Le greffon revascularisé serait exposé à l'environnement hormonal naturel de l'hôte et pourrait maturer in vivo. Les spermatozoïdes, ainsi produits, pourraient être extraits du greffon et utilisés en Assistance médicale à la procréation. La greffe autologue de TTI ne peut toutefois s'envisager que dans les cas où la présence de cellules malignes résiduelles pourra être expressément exclue. Cette technique a fait la preuve de son efficacité chez l'animal. Une spermatogenèse complète et la naissance d'une progéniture a été décrite chez l'animal dont le primate non humain [**Ohta 2005, Liu 2016, Fayomi 2018, Fayomi 2019**]. La xénogreffe de tissu humain chez la souris nude a permis de valider la fonctionnalité du TTI après décongélation avec le maintien de l'architecture tissulaire ainsi que la survie et la prolifération des spermatogonies [**Sato 2010**]. Cependant, du fait du risque évident de zoonose, la xénogreffe ne peut en aucune manière être une option pour la restauration de la fertilité chez l'humain. Des procédés de bio-ingénierie sont actuellement développés pour optimiser la greffe de TTI chez l'humain [**Del Vento 2018**].

La spermatogenèse in vitro

La spermatogenèse in vitro implique d'avoir recours à des techniques de culture de cellules isolées ou de tout ou partie d'un fragment testiculaire. Cette culture peut s'effectuer :

- en phase liquide avec l'utilisation d'une membrane semi-perméable ;
- en phase solide avec l'utilisation d'une matrice ;
- en interphase gaz / liquide sur gel d'agarose.

L'objectif principal est de se rapprocher au maximum des conditions physiologiques en tentant de reproduire en laboratoire les trois phases de la spermatogenèse précédemment décrites. La spermatogenèse in vitro permet d'éviter le risque de réintroduction de cellules cancéreuses chez les patients guéris.

Les données actuelles de la littérature semblent mettre en évidence que seules les cultures en 3D, soit utilisant des fragments de tissu testiculaire ou des tubes séminifères isolés voire la constitution d'organoïde testiculaire semblent offrir les meilleures perspectives en termes de spermatogenèse in vitro. Elles favorisent le maintien de l'architecture des tubes séminifères ou recréent l'architecture d'un tube séminifère. La culture organotypique de tissu testiculaire prépubère a été développée sur quelques modèles animaux (rat, souris) permettant d'obtenir une spermatogenèse complète sur ces deux modèles [**Sato 2011a, Sato 2011b, Perrard 2016**]. Des résultats similaires ont été rapportés après culture de tissu testiculaire de souris prépubère préalablement congelé par congélation lente non contrôlée ou vitrification [**Yokonishi 2014**].

Le rendement de la spermatogenèse in vitro a été amélioré après culture de tissu testiculaire de souris prépubères frais ou congelé en ajoutant du rétinol au milieu de culture [**Arkoun 2015**]. Plus récemment, un système de culture microfluidique qui permet la culture du tissu testiculaire en monocouche pendant plus de six mois avec circulation continue du milieu de culture a augmenté de façon significative la production de cellules post-méiotiques à partir de tissu testiculaire frais de souris prépubères [**Komeya 2017**]. Plus récemment, des cellules méiotiques [**Medrano 2018**] et post-méiotiques [**Abofoul-Azab 2018**] ont également été obtenues après culture organotypique de tissus testiculaires provenant d'enfants âgés de 7 à 14 ans. De plus, une étude utilisant du tissu testiculaire congelé de jeunes garçons âgés de 2 à 12 ans a révélé la production de cellules haploïdes après culture organotypique [**de Michele 2018**]. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a signalé la production in vitro de spermatozoïdes à partir de tissu testiculaire humain prépubère.

5.2.3. Quels sont les traitements médicaux ou chirurgicaux permettant de réduire le risque d'infertilité ?

Traitements médicaux - agoniste de la GnRH

Données cliniques

Une seule des 6 études cliniques analysées concluait qu'un traitement par agoniste de la GnRH améliorait la fonction gonadique ultérieure.

En effet, 6 études ont analysé l'effet sur la récupération de la fertilité masculine d'un traitement visant à bloquer l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (par l'utilisation d'agonistes de la GnRH, seule ou associée à un anti-androgène, de testostérone exogène ou de médroxyprogestérone) avant et pendant un traitement cytotoxique pour cancer. Trois de ces études portaient sur des patients traités pour un lymphome de Hodgkin et 3 sur des patients atteints d'un cancer des testicules. Aucune de ces 6 études n'a montré d'amélioration de la récupération de la spermatogenèse après traitement du cancer :

- après traitement par un agoniste de la GnRH, Johnson et al. observaient que 20 % des patients récupéraient après l'arrêt de la chimiothérapie un nombre de spermatozoïdes similaire à celui qu'ils avaient avant traitement [**Johnson 1985**] (NP4). Cependant, cette étude n'avait pas de bras contrôle ;
- dans une étude randomisée ancienne comparant le traitement par agonistes de la GnRH à l'absence de suppression hormonale avant et pendant la chimiothérapie [**Waxman 1987**] (NP2), aucun des patients dans le groupe contrôle, comme dans le

groupe traité par agonistes de la GnRH ne montrait de signe de récupération de la spermatogenèse 1 à 3 ans après la fin de la chimiothérapie ;

- la suppression des gonadotrophines et des taux de testostérone intra-testiculaires par des injections de testostérone seules pendant la chimiothérapie [**Redman 1987**] (NP4) n'a pas non plus montré d'effet significatif sur la protection des gonades, avec une récupération des paramètres du spermogramme 3 ans après la fin de la chimiothérapie similaire entre les patients traités et des témoins ;
- la suppression des gonadotrophines par l'acétate de médroxyprogestérone chez des patients traités par chimiothérapie + radiothérapie n'a pas montré d'amélioration de la récupération du nombre de spermatozoïdes ni des taux de FSH, voire des résultats plus faibles chez les patients recevant une suppression hormonale que chez les témoins [**Fossa 1988**] (NP4) ;
- Kreuser et al. ont utilisé un agoniste de la GnRH [**Kreuser 1990**] (NP4) avant et pendant une chimiothérapie par 2 cycles de PVB pour un cancer du testicule ;
- Brennemann et al. ont étudié l'effet d'un traitement associant un agoniste de la GnRH et un antiandrogène (acétate de cyprotérone) [**Brennemann 1994**] (NP4) avant et pendant une radiothérapie pour séminome, avec une dose de rayonnement dans les gonades de 0,2 Gy. Dans ces 2 dernières études, les traitements du cancer permettaient une récupération spontanée en l'espace de 2 ans du nombre de spermatozoïdes pré-traitement chez tous les patients des groupes témoin. La rapidité de la récupération de la spermatogenèse paraissait identique entre les patients traités et les contrôles dans ces 2 études.

La seule étude clinique en faveur d'une amélioration de la récupération de la production de spermatozoïdes par l'utilisation d'un traitement hormonal (testostérone exogène) chez les hommes recevant du cyclophosphamide n'a pas concerné des patients atteints de cancer mais d'un syndrome néphrotique [**Masala 1997**] (NP2). Dans cette petite étude, tous les hommes n'ayant reçu que du cyclophosphamide sont restés azoospermes 6 mois après la fin du traitement par cyclophosphamide, tandis que les 5 hommes ayant reçu du cyclophosphamide en association avec un traitement par testostérone, avaient un retour à la ligne de base des concentrations de spermatozoïdes.

La tentative de restauration de la spermatogenèse par la suppression des hormones stéroïdiennes après un traitement cytotoxique a également échoué, d'après plusieurs études décrites dans une revue générale [**Thomson 2002**]. Sept hommes présentant une azoospermie secondaire à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie pour une leucémie ou un lymphome durant l'enfance ont été traités par de l'acétate de médroxyprogestérone en association avec de la testostérone pour supprimer les taux de gonadotrophine et de testostérone intratesticulaire plusieurs années après le traitement de la maladie. Aucun des hommes n'a eu de spermatozoïdes dans l'éjaculat au cours des 24 semaines suivant la fin du traitement hormonal.

Il est à noter que la littérature sur ce sujet présente de nombreuses faiblesses : le nombre de patients et de témoins étudiés était faible [**Johnson 1985**], les traitements du cancer très variables. Certains schémas thérapeutiques n'étaient pas suffisamment gonadotoxiques pour altérer la spermatogenèse à long terme [**Kreuser 1990, Brennemann 1994**] ; à l'inverse, certains schémas posologiques peuvent avoir délivré des doses suffisantes pour endommager l'ensemble des cellules souches spermatogoniales, aucune preuve de spermatogenèse

n'ayant été observée chez presque tous les patients, même de nombreuses années après traitement [**Johnson 1985, Waxman 1987, Thomson 2002**]. Ainsi, l'application de ces procédures à l'homme reste incertaine, et en l'état actuel de nos connaissances, les traitements hormonaux dans le but d'améliorer la récupération de la fertilité masculine ne sont pas recommandés hors protocole.

Données chez l'animal

Les données chez l'animal sont rapportées ici à titre indicatif ; elles ne sont pas prises en compte dans la conclusion finale relative à ce chapitre.

Chez le rat mâle, la suppression hormonale stimule la récupération de la spermatogenèse à partir de cellules souches survivantes, mais ne semble pas influencer la survie des cellules souches spermatogoniales. De nombreux rapports suggèrent en effet que la suppression hormonale protège les testicules de rat des dommages dus à l'irradiation, à la procarbazine, à la doxorubicine, à l'indénopyridine, et au chauffage [**Delic 1986, Morris 1990, Jégou 1991, Parchuri 1993, Kangasniemi 1995, Weissenberg 1995, Manabe 1997, Hild 2001, Setchell 2001**] et améliore la fertilité future face à ces substances toxiques. Il convient de noter que dans ces études la protection a été évaluée par la capacité accrue de la spermatogenèse à récupérer des cellules souches survivantes [**Meistrich 2000**].

Plusieurs études ont montré que la suppression des gonadotrophines ne protège pas la spermatogenèse des souris [**Nonomura 1991, Kangasniemi 1996, Crawford 1998**].

Les tentatives visant à protéger la spermatogenèse chez d'autres espèces animales (chien, singe) n'ont donné aucun résultat significatif reproductible. Bien qu'un groupe ait rapporté qu'un traitement par agoniste de la GnRH chez le chien réduisait le délai de récupération de la spermatogenèse après un traitement par cyclophosphamide, cisplatine ou une radiation [**Nseyo 1985**], une autre étude faisait état d'une potentialisation des dommages [**Goodpasture 1988**].
Une étude préliminaire basée sur un nombre extrêmement réduit de babouins a suggéré que les agonistes de la GnRH pourraient réduire les lésions gonadiques causées par le cyclophosphamide [**Lewis 1985**]. Cependant, des études plus vastes ne montraient aucune protection ni stimulation de la récupération de la spermatogenèse chez les macaques après irradiation [**Kamischke 2003, Boekelheide 2005**].

Traitements chirurgicaux

Orchidectomie partielle

Le standard de traitement[65] des tumeurs du testicule est l'orchidectomie totale pour obtenir un diagnostic histologique, traité localement et guider la prise en charge ultérieure.

La première étape dans la préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer des testicules est de prévenir les effets nocifs des thérapies contre le cancer et de maximiser la quantité de tissu viable disponible pour la spermatogénèse, d'où l'intérêt d'envisager dans certains cas une orchidectomie partielle.

Les indications d'orchidectomie partielle pour suspicion de cancer du testicule sont limitées :

- tumeur sur testicule unique ;
- tumeurs bilatérales synchrones ;
- forte suspicion de lésion bénigne.

Cette procédure exige :

- des patients très sélectionnés, motivés, capables d'être surveillés et porteurs d'un testicule unique (lésion bilatérale synchrone ou métachrone) ;
- une fonction endocrine préopératoire normale ;
- un volume tumoral inférieur à 30 % du volume gonadique ;
- un diamètre de la tumeur inférieur à 2 cm ;
- une analyse extemporanée ;
- une ischémie froide pendant la procédure ;
- des biopsies du tissu testiculaire adjacent pour assurer des marges négatives.

La procédure se déroule selon la même approche inguinale que lors d'une orchidectomie totale. L'échographie peropératoire peut être utilisée pour aider à définir les marges de la tumeur pour la planification d'excision.

La découverte d'un Cis sur les biopsies à distance ou sur la périphérie de la tumeur, doit être traitée par une irradiation scrotale postopératoire de 18 à 20 Gy. Ce traitement adjuvant permettra de conserver la fonction endocrine du testicule mais sans maintien de la spermatogénèse.

Bien que l'orchidectomie partielle ne soit pas la norme du traitement du cancer du testicule, cette procédure peut être proposée si l'orchidectomie radicale affecte négativement et irréversiblement la qualité de vie d'un patient. Ce choix devrait être une décision éclairée et partagée prise entre le médecin et le patient, le patient étant éduqué et conseillé sur les résultats potentiels de la récidive et la nécessité d'un suivi à long terme. Les données à long terme font défaut.

[65] *T Murez et al. Prog Urol. 2018 Nov;28 Suppl 1:R149-R166. Epub 2019 Aug 23. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Testicular germ cell tumors]*

La surveillance après chirurgie partielle pour une tumeur germinale doit être très étroite, reposant sur l'autopalpation, l'examen clinique, l'échographie scrotale et le dosage des marqueurs sériques. Elle n'est pas codifiée, tant dans sa fréquence que dans sa durée.

Dans une étude portant sur 73 patients bénéficiant d'une orchidectomie partielle (temps moyen de suivi de 91 mois), 4 patients n'ayant pas reçu de RT post-chirurgicale ont eu une récidive locale de la maladie entre 3 et 165 mois après l'orchidectomie partielle [**Heidenreich 2001**].

Transposition testiculaire avant radiothérapie

La transposition testiculaire est une technique chirurgicale utilisée pour diminuer la dose diffusée au testicule en cas d'irradiation pelvienne ou de la racine des cuisses, chez l'enfant et l'adulte [**Deo 2001**].

Elle consiste à mobiliser le cordon spermatique jusqu'à l'anneau inguinal externe en prenant soin d'éviter toute lésion des éléments du cordon, et après avoir sectionné les attaches gubernaculaires, à suturer le testicule sous la peau abdominale au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure. Après la fin du traitement radiothérapique, le testicule peut ensuite être replacé dans le scrotum. Si elle a été décrite de longue date [**Cheng 1984**, **1987**], cette intervention demeure peu pratiquée.

Les résultats d'une étude récente montraient que la dose délivrée à 75 % du testicule transposé était de 1,5 Gy EQD2 (EQD2 = biologiquement équivalentes en fractions 2 Gy) (1-3), contre 5,4 GyEQD2 (3,9-9,4) pour le testicule non transposé ($p < 0,001$) [**de Lambert 2018**].

Dispositif de protection testiculaire

En dépit des progrès de la radiothérapie, une partie de la dose délivrée continue à être diffusée en dehors du champ d'irradiation. Cette diffusion de rayonnement se produit par dispersion à l'intérieur du corps du patient, et au niveau du collimateur et par fuite au niveau du collimateur. Protéger les testicules est recommandé de longue date pour réduire l'atteinte des cellules germinales liée à la diffusion au testicule d'une partie du rayonnement [**Ravichandran 2008**].

Certaines protections testiculaires à double coque en alliage de Lipowitz (Cerrobend) ou en plomb ont été couramment utilisées avec un excellent résultat, permettant de réduire la dose diffusée au scrotum en dessous de 2 % de la dose prescrite [**Purdy 1975**]. Aux États-Unis, une enquête récemment publiée et réalisée auprès des radiothérapeutes révèle que 80 % des 353 répondants mettaient en place une protection testiculaire en cas de radiothérapie lombo-aortique pour séminome. Les répondants qui conseillaient systématiquement l'évaluation de la fertilité étaient plus susceptibles d'utiliser une protection testiculaire ($p = 0,0007$) [**Ravichandran 2008, Post 2018**].

Synthèse Q2 : Groupe HOMME : « Quelles sont les modalités de préservation de la fertilité chez l'adolescent pubère, l'adulte et le garçon prépubère? "

Conclusions des données de la littérature

Les études insistent toutes sur l'importance d'informer les patients sur les risques liés aux traitements du cancer sur la fertilité et de les adresser vers un centre de préservation de la fertilité le plus rapidement possible, dès le diagnostic posé et avant le démarrage des traitements (NP 4).

Les données de la littérature ont mis en évidence l'effet bénéfique d'informer l'adolescent sur les modalités pratiques du recueil au cours d'une consultation avec le praticien de la reproduction. Il apparaît préférable de recevoir l'adolescent seul en consultation dans un premier temps. Plusieurs études ont montré l'influence positive de l'environnement familial pour motiver le patient dans ses démarches. Les études insistent sur l'importance d'évaluer la maturation psychosexuelle (NP 4).

Le volume testiculaire est corrélé à la numération spermatique dans la majorité des cas mais il reste un faible facteur prédictif de la maturation endocrine. Un faible volume testiculaire n'est pas un critère suffisant pour prédire les chances de réussite de la conservation de spermatozoïdes, un volume normal pouvant être associé à une azoospermie et inversement (NP 4).

Les critères de maturation testiculaire chez le jeune garçon ne sont pas caractérisés par des manifestations cliniques aussi visibles que chez la fille et il est difficile de prédire la possibilité de recueillir des spermatozoïdes. La spermatogenèse est en place dès le stade III de Tanner c'est-à-dire pour un volume testiculaire supérieur à 5 mL, qui peut être atteint dès l'âge de 11 ans, en dépit d'une hypospermie fréquente chez les adolescents. La présence de spermatozoïdes dans les urines (spermaturie) est possible chez 5 % des garçons prépubères et chez 50 % des garçons ayant un stade de Tanner compris entre II et III pour la pilosité pubienne (NP 4).

Dans les cas où l'éjaculation antérograde ne peut pas être obtenue, les spermatozoïdes extraits de l'urine après l'éjaculation peuvent être congelés avec succès en vue d'une AMP ultérieure. D'autres méthodes de recueil de sperme sont plus rarement proposées en cas d'échec de la masturbation car elles ont un impact psychologique qui peut être négatif. Il s'agit de la stimulation vibratoire pénienne et de l'électrostimulation par voie endorectale, peu réalisée en pratique car source de traumatisme possible. Cette procédure peut être réalisée chez les patients en échec thérapeutique, avant l'extraction de spermatozoïdes testiculaires (TESE) (NP 4).

Les paramètres spermatiques de l'adolescent n'atteignent pas le plus souvent les valeurs normales décrites chez l'adulte, néanmoins la conservation de spermatozoïdes reste envisageable sachant que les techniques d'AMP telle que l'ICSI permettent d'obtenir des naissances vivantes en dépit d'un très faible nombre de spermatozoïdes et d'altérations spermatiques parfois majeures (NP 4).

La planification de plusieurs rendez-vous permet de pallier l'altération des caractéristiques spermatiques et/ou à un volume de l'éjaculat parfois diminué chez les adolescents (NP 4).

La réussite du recueil de sperme dépasse les 80 % chez l'adulte comme chez l'adolescent et la conservation des spermatozoïdes est réalisée avec des taux de succès comparables (niveau 4). Dans certains cas, même si le recueil a été effectif, les paramètres spermatiques peuvent être insuffisants pour permettre une congélation. Celle-ci reste possible dès lors qu'un spermatozoïde mobile ou vivant a été observé même en cas d'absence totale de mobilité. Ces altérations peuvent être liées directement au contexte clinique, à la pathologie concernée et/ou à un trouble pré-existant de la spermatogenèse (NP 4).

Les cancers du testicule et certains lymphomes sont à l'origine de fréquentes altérations spermatiques initiales (NP 4). La durée de conservation n'a pas d'impact sur la qualité des spermatozoïdes, des grossesses ont été rapportées avec des paillettes conservées depuis plus de 20 ans (NP 4).

Les taux de refus de recueil sont très faibles et essentiellement liés à l'altération de l'état général en rapport avec la maladie (NP 4).

La congélation de tissu testiculaire peut être proposée chez le garçon prépubère ou l'adolescent, plus exceptionnellement chez l'adulte avant ou en cours de traitement du cancer (NP 3). Le prélèvement testiculaire peut être unilatéral, bilatéral ou plus exceptionnellement intéresser un testicule entier. Le prélèvement bilatéral permet d'augmenter la quantité de spermatogonies souches qui seront conservées. Le prélèvement chirurgical testiculaire n'entrave pas son développement ultérieur. En effet, chez les patients ayant bénéficié d'une conservation de tissu testiculaire, la taille des testicules n'est pas modifiée 12 mois après la biopsie (NP 3).

La procédure de congélation lente est la procédure rapportée par l'ensemble des études (NP 3). Les données de la littérature intéressant l'utilisation du tissu testiculaire congelé rapportent uniquement des résultats d'utilisation en recherche fondamentale sur des modèles animaux. Les résultats sont très encourageants avec l'obtention de spermatozoïdes après maturation in vitro, greffe de cellules germinales dans les tubes séminifères et après greffe de fragments testiculaires.
Même si l'utilisation du tissu testiculaire demeure actuellement dans le domaine de la recherche expérimentale, les résultats de ces recherches sont porteurs d'espoir en attendant l'application clinique humaine.

Discussion – avis d'experts

Il est admis que la conservation de spermatozoïdes est la méthode la plus simple et la plus accessible pour préserver la fertilité des adolescents et des jeunes adultes avant traitement du cancer. La conservation du tissu testiculaire est la méthode réservée pour les garçons avant la puberté et plus exceptionnellement chez l'adolescent et le jeune adulte, préférentiellement avant traitement du cancer hautement gonadotoxique ou en cours de traitement du cancer avant intensification de celui-ci mais également avant traitement à risque intermédiaire (cf. **R3 et R5 Q1**).

Le patient et/ou son représentant légal doivent être informés que la conservation de spermatozoïdes est prise en charge financièrement en France par l'Assurance maladie sauf en cas d'AME).

Le patient et/ou son représentant légal doivent être informés que la **conservation de tissu testiculaire** est prise en charge financièrement en France par RIHN sauf en cas d'Aide médicale de l'État (AME).

La prolongation de la conservation de spermatozoïdes et de tissu testiculaire s'entend sans limite dans le temps à condition de renouveler le consentement annuellement. Pour les cas particuliers de non-prise en charge par l'assurance maladie y compris les patients qui bénéficient d'une AME, la conservation de spermatozoïdes et de tissu testiculaire est à la charge financière du patient.

Recommandations du groupe de travail

R1. Le patient et le 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 démarche[66].

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.

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.

[66] https://www.ligue-cancer.net/article/25977_le-cecos-cest-quoi

R11. La conservation de tissu testiculaire est recommandée chez le garçon prépubère avant de débuter un traitement à toxicité intermédiaire ou élevée sur la fertilité future (cf. RX Q1 tableau risque Q1) (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).

5.3 Q3 – Groupe HOMME : Quel suivi de la fertilité après cancer ?

5.3.1 Introduction

Le suivi de la fertilité des patients après traitement du cancer est une question clinique qui n'a pas été traitée de manière détaillée dans les principales recommandations concernant la préservation de la fertilité [**Lee 2006, Loren 2013, Oktay 2018**]. Pour actualiser la revue systématique de la littérature portant sur la période 1993-2014 [**Skinner 2017**], il a été jugé utile de revoir les données originales de la littérature (suivis de cohortes) et de les compléter par les avis d'experts afin d'élaborer des recommandations de bonne pratique concernant le suivi pour optimiser les chances de réalisation d'un projet parental après traitement d'un cancer.

D'après l'enquête VICAN 5 « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer » réalisée en 2015 en France, il a été constaté qu'après le traitement d'un cancer chez les sujets jeunes (< 40 ans), un bilan de fertilité n'est que rarement réalisé : seulement 11,9 % des femmes et 17,6 % des hommes de moins de 40 ans au moment du diagnostic, se sont vu proposer un bilan de fertilité, alors même que 77,4 % des patients avaient un risque d'infertilité du fait du cancer et/ou du traitement [**Bouhnik 2018**]. Or, l'évaluation de la fertilité après traitement du cancer permet d'informer les patients de leur chance de fertilité naturelle et de récupération ou de recours aux méthodes d'AMP, sans les laisser dans l'incertitude dont l'effet néfaste sur le plan psychologique a été souligné [**Crawshaw 2013, Geue 2014, Benedict 2016, Armuand 2017**].

Ainsi, devant l'hétérogénéité des pratiques et l'absence de recommandations nationales, il apparaît important de sensibiliser les acteurs de la prise en charge du cancer à assurer le suivi des patients (enfants, adolescents et adultes jeunes) en ce qui concerne leur fertilité, qu'ils aient ou non bénéficié de procédures de préservation de la fertilité avant le traitement du cancer.

Les modalités de suivi après traitement du cancer vont varier en fonction de plusieurs facteurs :

- la réalisation ou non d'une congélation de spermatozoïdes avant le traitement du cancer ;
- les aspects chronologiques :
    - âge du patient au moment du cancer
    - âge du patient et de sa partenaire au moment du projet de paternité
    - délai entre le traitement du cancer et le projet de paternité ;
- le type de cancer et les modalités du traitement ;
- la fertilité du patient indépendamment du cancer et de son traitement.

5.3.2. Modalités du suivi après traitement du cancer

Comme nous l'avons vu plus haut, la réalisation d'une congélation de spermatozoïdes ou de tissu testiculaire avant le traitement du cancer est loin d'être systématique. En croisant les données du Plan Cancer sur le nombre de cancers chez les sujets en âge de procréer (cf. Données de l'Agence de la biomédecine (ABM) sur la population cible en termes de PF) et de l'Agence de la Biomédecine sur le nombre de procédures de conservation (cf. Nombre de conservations de gamètes et de tissus en France), on observe qu'en France, ces dernières

années, environ 15,5% des garçons de moins de 14 ans ont eu une conservation de tissus testiculaires et 18,5% des adolescents et hommes de moins de 60 ans ont eu une conservation de spermatozoïdes.

1. En fonction de la réalisation ou non d'une congélation de spermatozoïdes avant le traitement du cancer

Pour les patients n'ayant pas bénéficié d'une congélation de spermatozoïdes avant le traitement du cancer, la prise en charge de l'infertilité sera orientée vers l'utilisation des capacités de fertilité résiduelles (spermatogenèse résiduelle post-traitement) dont l'évolution dans le temps dépend du type de traitement.

Pour les patients ayant réalisé une congélation de spermatozoïdes avant le traitement du cancer, la question sera de savoir si leur capacité de fertilité post-traitement se rétablit après traitement du cancer ou si elle reste altérée avec la nécessité de recourir à l'utilisation des spermatozoïdes congelés.

De nombreuses publications font état de l'utilisation des spermatozoïdes congelés. Afin de remédier aux différences dans les études internationales liées notamment aux différents systèmes de santé, le groupe de travail a retenu uniquement les études qui ont été menées à l'échelle nationale [**Menon 2009, Bizet 2012**].

Sur une cohorte de 138 patients, 2,2 % des patients ont utilisé leurs paillettes en AMP après traitement [**Menon 2009**] (NP 4).

Sur une autre cohorte de 911 patients, 6,25 % des patients ont utilisé leurs paillettes en AMP après traitement, conduisant à des taux de naissances cumulées de 46,8 % [**Bizet 2012**] (NP 4). Le délai moyen entre conservation et utilisation des paillettes était de 2,9 ± 2,6 ans [0,2-11,1]. L'âge moyen lors de l'utilisation des paillettes était de 35,7 ± 9,3 ans [22,6 - 61,3]. Parmi les techniques d'AMP, on distingue :

- IIU : 32 % des tentatives conduisant à 5/39 grossesses (12,8 %) ;
- FIV classique : 6,4 % des tentatives conduisant à 2/7 grossesses (28,6 %) ;
- ICSI : 61,6 % des tentatives conduisant à 23/71 grossesses (32,4 %).

Au total, on note que le taux d'utilisation était faible, de l'ordre de 2,2 % à 6,25 % [**Menon 2009, Bizet 2012**] ; les explications étant variées (décès, absence de désir de paternité ou au contraire obtention de grossesse naturellement). Ce faible taux d'utilisation ne remet toutefois pas en cause la recommandation de congélation de spermatozoïdes avant le traitement du cancer. Il a été rapporté que les caractéristiques spermatiques lors des congélations avant traitement des cancers sont altérées pour un nombre important de patients. Le pourcentage de patients normospermiques n'était que de 37 à 65 % selon le type de cancer dans l'étude de Auger et al. 2016 [**Auger 2016**]. Chez ces patients aux caractéristiques spermatiques déjà altérées avant le traitement, les traitements même considérés comme « à faible risque d'infertilité » risquent d'avoir un effet plus délétère qu'habituellement. Malgré le faible taux d'utilisation des paillettes rapporté dans les études, les chances de grossesses en AMP lorsque ces paillettes sont utilisées, étaient plutôt satisfaisantes.

En termes de devenir des paillettes « non utilisées », après un suivi moyen de 7,0 ± 4,1 ans, les études rapportent les taux suivants [**Menon 2009, Bizet 2012**] :

- **don pour la recherche :** 2,9 % (4/138 des patients ayant autoconservé) [**Menon 2009**]
- **destruction de paillettes :** 2,9 % (4/138 des patients ayant autoconservé) [**Menon 2009**] à 18,7 % des patients (170/911 ayant autoconservé) [**Bizet 2012**] ; motifs de la destruction [**Bizet 2012**] (NP 4) :
    - Décès : 42,9 % (73/170 des patients ayant détruit)
    - Aucun intérêt à poursuivre la conservation car grossesse spontanée ou reprise spermatogenèse : 27,6 % (47/170 des patients ayant détruit)
        - ✓ Arrêt du projet parental : 14,7 % (25/170 des patients ayant détruit)
        - ✓ Autres raisons non précisées : 14,7 % (25/170 des patients ayant détruit)

La différence observée entre les 2 études peut être expliquée par la population plus jeune dans l'étude de Menon (13 à 20 ans au moment de la conservation des spermatozoïdes *vs* 12,7 à 64,8 ans pour l'étude de Bizet).

Bizet et al. rapportent qu'environ 75 % des paillettes congelées n'ont jamais été utilisées ni détruites (perdus de vue et patients ne répondant pas aux relances annuelles) [**Bizet 2012**].

La grande majorité des patients qui conservent leurs paillettes en cuve sans les utiliser ont moins de 30 ans (76 %). Ceci peut expliquer le faible taux d'utilisation rapporté sachant que l'âge moyen au 1er enfant en France est estimé à 29,6 ans pour les femmes (INSEE) ; les données n'étant pas disponibles pour les hommes. Ceci peut être expliqué par la récupération ou attente de récupération d'une spermatogenèse, l'absence de projet parental, l'anxiété face au risque de stérilité, l'incertitude sur leur santé à long terme et l'aptitude à devenir parents.

2. En fonction des aspects chronologiques

En fonction de l'âge du patient lors du traitement du cancer, le suivi sera différent. Les paramètres à considérer sont chez :

- **le garçon prépubère**, le développement pubertaire (virilisation et mise en place de la spermatogenèse) ainsi que la maturation psychosexuelle ;
- **l'adolescent**, le développement de la spermatogenèse, les données hormonales et la poursuite de la maturation psychosexuelle vers l'âge adulte, puis les données spermiologiques ;
- **l'adulte sans désir actuel de paternité**, les données spermiologiques et hormonales et l'évolution du projet de paternité ;
- **l'adulte ayant un désir actuel de paternité**, le bilan andrologique après prise en compte du délai depuis la fin des traitements, l'âge du patient et celui de sa partenaire, les données spermiologiques actuelles et les caractéristiques des spermatozoïdes congelés.

3. En fonction du type de cancer et des modalités du traitement

Les études de cohortes précisent que certains cancers et certaines modalités thérapeutiques sont plus que d'autres responsables d'altération de la fertilité avec des cinétiques d'aggravations et de récupérations spécifiques. Ces données vont permettre d'adapter les modalités de suivi.

5.3.3. Impact des traitements en fonction de l'âge

Chez le garçon prépubère

Plusieurs études ont porté sur des patients de la *Childhood Cancer Survivor study* (grande cohorte nord-américaine de patients ayant eu un cancer dans l'enfance) en comparaison avec leurs frères.

Green et al. [**Green 2010**] étudient les facteurs qui réduisent le nombre de patients ayant eu une grossesse naturelle par rapport à leurs frères. Dans cette étude, 15 % (941/6 224) des patients ont eu une grossesse naturelle. Par rapport à leurs frères (n = 1 292), la réduction mesurée par le hazard ratio est de 0,56 (95 % CI, 0,49-0,63 ; p < 0,001). L'analyse multivariée montre que de fortes doses d'alkylants (cyclophosphamide, procarbazine) et une irradiation testiculaire ≥ 7,5 Gy sont des facteurs de risque de ne pas avoir d'enfant. Ne pas avoir eu d'alkylant ni d'irradiation hypothalamo-hypophysaire, ni d'irradiation testiculaire n'induit pas de différence par rapport au groupe contrôle.

Wasilewski-Masker et al. [**Wasilewski-Masker 2014**], étudient de la même manière les facteurs qui induisent une infertilité de plus d'un an, chez 938 patients avec celle de 174 de leurs frères, l'étude portant uniquement sur des patients de la Childhood Cancer Survivor study et leurs frères souhaitant avoir des enfants. 46 % des patients présentent une infertilité alors que le pourcentage est de 17,5 % chez leurs frères. L'analyse multivariée montre que de fortes doses d'alkylants, l'ablation d'un organe génital, une irradiation testiculaire ≥ 4 Gy et la bleomycine sont des facteurs de risque d'infertilité.

Effet des chimiothérapies : *Cyclophosphamide Equivalent Dose* (CED)

L'étude de Chow et al. comparant la fertilité de 1 094 patients masculins ayant eu une chimiothérapie sans radiothérapie céphalique ou pelvienne pour un cancer avant l'âge de 21 ans à celle de leurs 1 066 frères montre une réduction du taux de naissances (50 % pour les patients *vs* 70 % pour leurs frères ; à l'âge de 44 ans), avec une influence néfaste des doses élevées d'alkylants [**Chow 2016**].

L'étude de Green et al. rapportant les spermogrammes réalisés chez 214 patients adultes après traitement alkylant reçu dans l'enfance ou l'adolescence (médian 7,7 ans) trouve 25 % d'azoospermie, 28 % d'oligospermie et 48 % de normospermie (≥ 15 M/ml). Il existe une corrélation significative avec la dose calculée en dose équivalent de cyclophosphamide (CED) tout en constatant un chevauchement important. La CED ressort comme un paramètre important pour le pronostic en matière de fertilité. Les mesures de suivi spécifiques sont à discuter en fonction de ce paramètre, l'altération de la spermatogenèse étant peu probable quand la CED est inférieure à 4 g/m^2 [**Green 2014b**].

Romerius et al. trouvent un pourcentage d'azoospermie de 18 % (23/129) dans une population de patients adultes (20-46 ans) ayant eu un traitement dans l'enfance (0,1-17 ans) par chimiothérapie ± radiothérapie. Le pourcentage d'azoospermie passe de 14 % (5/35) en cas de chimiothérapie seule à 33 % (16/48) si une radiothérapie est associée et à 68 % (13/19) pour les patients ayant reçu de fortes doses d'alkylants. Selon les courbes ROC, une FSH > 10,9 UI/l, une inhibine B < 50 ng/l et un volume bitesticulaire < 24 ml ont une valeur prédictive positive d'azoospermie de 50 %, 66 % et 61 % respectivement et des valeurs prédictives négatives de 99 %, 98 % et 92 % respectivement [**Romerius 2010**].

Effet de la greffe de moelle

L'étude de Wilhelmsson et al. évalue les facteurs de prédiction d'un faible volume testiculaire à l'âge adulte (n = 74), d'une FSH élevée (n = 100), et des caractéristiques spermatiques (n = 31 ; azoospermie ou présence de spermatozoïdes) lorsque qu'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques a été réalisée à un âge moyen de 8 ± 4,6 ans (1 à 17 ans), pour différentes pathologies (leucémies aiguës, aplasies médullaires, pathologies hématologiques non malignes) avec différents protocoles (busulfan ± cyclophosphamide ± irradiation corporelle totale ± irradiation des ganglions lymphatiques). Il en ressort que les leucémies et l'irradiation corporelle totale étaient pronostiques d'un faible volume testiculaire et d'une FSH élevée à l'âge adulte. L'âge prépubère lors du traitement était pronostique d'un faible volume testiculaire. Un volume testiculaire supérieur à 15 ml était pronostique de la présence de spermatozoïdes avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 91 % ; une FSH < 10 UI/l était pronostique de la présence de spermatozoïdes avec une sensibilité de 56 % et une spécificité de 81 % [**Wilhelmsson 2014**].

Borgmann-Staudt et al. rapportent l'altération de la fertilité chez des patients ayant eu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans des indications variées (malignes et non malignes), entre l'âge de 4 et 28 ans lors de la transplantation et entre 12 et 35 ans lors de l'analyse. Parmi les 206 patients masculins, une élévation de la FSH > 15 UI/l, de la LH > 15 UI/l, une testostérone < 2 ng/ml, ou une azoospermie, la nécessité d'un traitement hormonal substitutif, une atrophie testiculaire (< 12 ml), ont été notées dans les suites chez 69 % d'entre eux. Les facteurs pronostiques de cette altération de la fertilité sont l'âge prépubertaire (< 12 ans) au moment de la transplantation et l'irradiation corporelle totale. Il est noté que les 2 patients qui ont eu un enfant n'avaient pas eu d'irradiation corporelle totale [**Borgmann-Staudt 2012**].

Pfitzer et al. rapportent l'évolution de cette altération de la fertilité, sur la même cohorte de patients, après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Une altération de la fertilité (selon les critères donnés ci-dessus dans Borgmann-Staudt et al. [**Borgmann-Staudt 2012**]) survient chez 123 des 217 patients (56 %) après un délai médian de 2,3 ans (0,1 à 11,4 ans) et une récupération a pu s'observer entre 2 et 10,4 ans (délai médian 3,4 ans) après la transplantation chez 7 des 217 patients masculins (3 %). Quatre d'entre eux avaient reçu un traitement considéré comme hautement gonadotoxique. Trois patients ont eu un ou des enfants mais un seul avait eu une greffe de moelle dans le cadre d'une pathologie maligne (leucémie lymphoblastique aiguë), les 2 autres ayant eu une greffe de moelle pour une aplasie médullaire avec un traitement de conditionnement moins gonadotoxique [**Pfitzer 2015**].

Ainsi dans les greffes de moelle chez l'enfant, le pronostic en matière de fertilité apparaît réservé surtout si l'on considère les greffes de moelle réalisées dans le cadre des pathologies néoplasiques pour lesquelles la greffe de moelle est souvent réalisée en deuxième intention après récidive et avec des traitements hautement gonadotoxiques. Néanmoins quelques cas de récupérations tardives de la spermatogenèse ont été observés.

Des recommandations sur la préservation de la fertilité dans les greffes de moelle [**Balduzzi 2017**] préconisent une surveillance du développement pubertaire par les stades de Tanner et

des dosages hormonaux de manière semestrielle pour les patients ayant eu une greffe de moelle avant ou à l'âge de la puberté.

Effet de la radiothérapie cérébrale

Une radiothérapie cérébrale peut entraîner une insuffisance hormonale, qui si non substituée, aura un retentissement sur la fertilité. Une irradiation de l'axe hypophyse-hypothalamus est un facteur de risque bien connu de déficit(s) endocrinien(s), particulièrement chez les enfants. L'axe le plus sensible à la radiothérapie est l'axe sur l'hormone de croissance. Une insuffisance sur l'axe FSH/LH est essentiellement retrouvée après des doses de 30-40 Gy (si > 40 Gy, < 25 % de déficit en FSH et LH - si < 40 Gy, < 5 % de déficit en FSH/LH [**Chemaitilly 2015**]. Des doses plus faibles chez des jeunes garçons prépubères peuvent être responsables d'une puberté précoce, sans impact sur la fertilité.

Paramètres utilisés dans la littérature pour le suivi

Le développement pubertaire est apprécié par la classification de Tanner, la courbe de croissance, l'âge osseux, le volume testiculaire, le dosage de FSH, LH et testostérone [**Picton 2015, Miyoshi 2016, Balduzzi 2017**]. En effet, 80 % des professionnels interrogés suivent les garçons à l'aide de la classification de Tanner (taille pénis et scrotum), du volume testiculaire et des taux de FSH, LH et testostérone ; 17,9 % réalisent une analyse du sperme [**Miyoshi 2016**]).

Les troubles du développement pubertaire sont plus fréquemment observés en cas de radiothérapies incluant les testicules [**Shalet 1989**] ou la région hypothalamo-hypophysaire [**Chemaitilly 2015**] et donc en particulier après irradiation corporelle totale dans les transplantations de cellules souches hématopoïétiques [**Skinner 2017**]. L'enjeu est de détecter une altération de la sécrétion de testostérone (par altération leydigienne et/ou gonadotrope) responsable d'une altération du développement pubertaire nécessitant un traitement substitutif.

Chez l'adolescent et l'adulte

Effet de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur le spermogramme, la qualité de la chromatine et de l'ADN spermatique et les risques d'aneuploïdie et d'anomalies chromosomiques

De nombreuses publications résument l'impact délétère des traitements par radiothérapie et chimiothérapie sur les caractéristiques spermatiques, avec des classifications en traitement à risque élevé, intermédiaire ou faible, d'altération plus ou moins prolongée, voire définitive, du spermogramme et de la fertilité [**Howell 2005, Lee 2006, Kenney 2012, Lambertini 2016, Moss 2016, Munoz 2016, Kenney 2018**] (cf. Tableau 15 ; Tableau 16 ; (cf. Tableau 17).

Tableau 17). Certaines études indiquent plus précisément la cinétique d'aggravation et de récupération des caractéristiques spermatiques habituelles (numération, mobilité, morphologie) mais aussi de marqueurs de la qualité de l'ADN spermatique (fragmentation de l'ADN spermatique, taux d'aneuploïdie). Elles sont utiles pour justifier les modalités de suivi et de prise en charge des patients.

Dans une étude prospective multicentrique française, Bujan et al. [**Bujan 2014**] observent que pour 75 patients présentant un lymphome les caractéristiques du spermogramme avant traitement sont altérées par rapport à un groupe témoin de 257 hommes fertiles. Numération, mobilité et vitalité diminuent après le traitement avec des valeurs minimales à 3 et 6 mois. La numération se normalise à 12 mois pour les patients ayant eu un protocole ABVD ou l'association ABVD + radiothérapie mais pas pour ceux ayant eu un protocole CHOP ou MOPP. À 24 mois, plus de 90 % des patients ayant eu un protocole ABVD ou ABVD+radiothérapie ont une numération normale alors que le pourcentage est de 61 % pour les patients ayant un protocole CHOP. 7 % des patients restent azoospermiques à 24 mois. Une analyse multivariée montre que la récupération est liée à la numération avant traitement. En comparaison avec un groupe contrôle, une altération de la chromatine spermatique évaluée par le *Sperm Chromatine Structure Assay* (SCSA) et une augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique mesurée par la méthode TUNEL sont observées avant le traitement et persistent lors du suivi [**Bujan 2014**].

De même, dans une étude similaire portant sur 129 patients présentant un cancer du testicule Bujan et al. [**Bujan 2013**] observent que les caractéristiques du spermogramme avant le traitement sont altérées par rapport à un groupe témoin de 257 hommes fertiles. Numération, mobilité et vitalité diminuent après le traitement avec des valeurs minimales à 3 mois. La numération retrouve les valeurs initiales à 6 mois pour les patients ayant reçu 1 ou 2 cures de protocole BEP et à 24 mois pour les patients ayant reçu une radiothérapie ou pour plus de 2 cures de protocole BEP. La récupération se révèle meilleure en l'absence d'antécédent de cryptorchidie et si la numération pré-traitement est normale. Une altération de la chromatine spermatique (SCSA) et une augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique (TUNEL) par rapport aux sujets fertiles contrôle est notée pour 30 % et 11 % des patients respectivement avant traitement.

Des taux non négligeables d'aneuploïdie ont été rapportés sur les spermatozoïdes de patients ayant bénéficié de traitements chimiothérapiques et radiothérapeutiques soit dans le cadre de cancer du testicule ou de lymphomes.

L'étude multicentrique prospective de Rives et al. [**Rives 2017**] portant sur 54 patients atteints d'un cancer testiculaire (séminome ou non séminome) met en évidence une augmentation significative des aneuploïdies soit après au moins 2 cures de chimiothérapie, soit après une radiothérapie ciblée de 25 Gy. En cas de chimiothérapie (> 2 cycles de BEP), la fréquence des hyperploïdies ($p = 0,024$), des diploïdies ($p = 0,029$), des aneuploïdies ($p = 0,041$) et des anomalies chromosomiques ($p = 0,024$) était augmentée significativement à 6 mois post chimiothérapie. La fréquence des aneuploïdies ($p = 0,013$) et des anomalies chromosomiques ($p = 0,021$) à 12 mois reste significativement augmentée. Cette fréquence retrouve celle avant traitement 24 mois après la chimiothérapie. Seule la fréquence des hyperploïdies XY à 24 mois post chimiothérapie ne se restaure pas. Ces fréquences ne varient pas significativement si la chimiothérapie comprend moins de 2 cycles de BEP. Ces anomalies surviennent

préférentiellement au cours de la 1re division de méiose. En cas de radiothérapie, la fréquence de ces anomalies est significativement augmentée à 3 mois (hyperploïdie XY (p = 0,005), diploïdie (p = 0,008), aneuploïdie (p = 0,006), anomalies chromosomiques (p = 0,001)) et à 6 mois (hyperploïdie XY (p = 0,001), diploïdie (p = 0,002), aneuploïdie (p = 0,0001), anomalies chromosomiques (p = 0,001) post-radiothérapie. Le taux d'aneuploïdie revient au taux initial 12 mois après la radiothérapie et reste stable à 24 mois.

Une autre étude multicentrique prospective portant sur 58 patients atteints d'un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien a étudié la fréquence des aneuploïdies des gonosomes et du chromosome 18 avant et après chimiothérapie [**Martinez 2017**]. Pour tous les patients, quel que soit le traitement, les taux des anomalies chromosomiques et des disomies étaient significativement augmentés 3 mois après traitement (p = 0,004). En cas de traitement associant une chimiothérapie (ABVD) ± une radiothérapie (50 patients étudiés) la fréquence des anomalies chromosomiques était significativement augmentée après 3 mois de traitement (0,83 *vs* 0,75). Ces anomalies étaient essentiellement des hyperploïdies 24, XY. À l'inverse, après 12 à 24 mois de traitement, ces taux étaient significativement abaissés (p < 0,001). En cas de traitement par CHOP/MOPP-ABV, ce taux d'aneuploïdie ne revient pas à la normale après 24 mois de traitement.

Il existe donc un effet délétère de la radiothérapie et de la chimiothérapie sur la spermatogenèse avec possible reprise à 2 ans post traitement des valeurs initiales pour les lymphomes (hodgkinien et non hodgkiniens) et les cancers du testicule (séminomes et non séminomes). Compte tenu des anomalies persistantes de la chromatine du noyau des spermatozoïdes et des risques chromosomiques, les couples doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une contraception pendant un minimum de 1 à 2 ans après l'arrêt de leur traitement.

Effet de la greffe de moelle

Une étude des spermogrammes après greffe de moelle a été réalisée chez 39 hommes âgés de 20 à 59 ans (médiane 34 ans). L'intervalle entre la greffe de moelle et le spermogramme a été de 2 à 20 ans (médiane 9 ans). 72 % des patients (28/39) étaient azoospermiques et des spermatozoïdes étaient présents dans le sperme pour 28 % des patients (11/39) mais aucun n'avait un spermogramme complètement normal avec au moins une tératospermie [**Rovo 2006**]. Dans une analyse multivariée, l'âge supérieur à 25 ans lors de la greffe de moelle, l'irradiation corporelle totale et la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte étaient statistiquement significatifs en termes de mauvais pronostic pour la présence de spermatozoïdes. Trois patients ont eu une grossesse naturelle, mais un seul a eu la greffe de moelle dans le cadre d'une pathologie oncologique.

Il est difficile de prédire quel patient sera azoospermique à l'issue de son traitement. On observe des récupérations tardives à la suite de traitements habituellement générateurs d'azoospermies définitives, comme les transplantations de cellules souches hématopïétiques pour pathologie oncologique et des azoospermies définitives à la suite de traitements pour lesquels une récupération spermiologique est fréquente.

5.3.4. Modalités de suivi en fonction du désir de paternité

Chez l'adolescent et l'adulte n'ayant pas de projet actuel de paternité

Le suivi de l'altération et de l'éventuelle récupération des fonctions testiculaires après la fin du traitement du cancer permet dans une certaine mesure de prévoir les modalités d'obtention des grossesses lors du désir de paternité.

Les études des effets des traitements oncologiques sur la fertilité ultérieure montrent que selon le type de traitement reçu, la récupération de la spermatogenèse et de la fertilité en générale sera plus ou moins longue et plus ou moins complète.

La littérature donne des informations sur l'altération des marqueurs de la fertilité (données spermiologiques, hormonales…) et sur la fertilité elle-même (grossesses, fausses-couches, naissances) dans des populations de patients ayant reçu divers traitements. On dispose ainsi dans les revues systématiques et recommandations [**Lee 2006**] précédemment publiées d'éléments permettant une première estimation du pronostic de la fertilité allant d'un risque élevé d'azoospermie définitive (alkylants à forte dose, greffe de moelle avec irradiation corporelle totale) à des chances raisonnables de rétablissement de la fertilité naturelle. Les informations ne sont toutefois pas encore disponibles pour les protocoles thérapeutiques les plus récents.

De plus, il est signalé des variations individuelles dans l'effet des traitements qui rendent un suivi personnalisé nécessaire. Enfin, la cinétique d'évolution des altérations après les traitements est à considérer pour guider les patients dans leur projet de paternité.

La cinétique de l'altération et de la récupération de la fertilité après le traitement dépend du type de cancer et du type de traitement.

Chez le patient ayant un désir de paternité actuel

Si une conservation de spermatozoïdes a été réalisée

Un bilan de la fertilité actualisé doit pouvoir permettre de guider le couple sur les méthodes à utiliser pour réaliser leur projet parental.

D'après l'enquête VICAN 2, en l'absence d'altérations de la fertilité, le diagnostic de cancer influence relativement peu les projets parentaux après cinq ans. La majorité des personnes sans trouble de la fertilité rapporté depuis leur cancer ou avant celui-ci déclare que le cancer n'a pas influencé leur projet parental (51,1 % des femmes et 80,5 % des hommes). Lorsque ces projets ont changé, les participants, particulièrement les femmes, déclarent davantage d'annulation, de diminution ou de report (28,1 % des femmes et 11,7 % des hommes) que de renforcement (4,2 % des femmes et 5,2 % des hommes) de leur projet parental. Les femmes rapportent moins souvent que les hommes avoir essayé d'avoir un enfant pendant ces cinq années depuis le diagnostic (13,3 % contre 22,1 % chez les hommes) et sont également moins nombreuses (14,9 % contre 24,4 % chez les hommes) à déclarer un projet parental pour le futur. L'analyse croisée avec les projets parentaux avant le diagnostic de cancer, recueillis lors de l'enquête VICAN 2, montre parfois des évolutions compatibles avec la possibilité d'un renforcement de ces projets. Certains participants qui n'avaient pas déclaré un tel projet avant leur diagnostic ont eu un enfant au cours des cinq ans suivant le diagnostic et/ou déclarent un nouveau projet parental pour le futur [**Jegaden 2018**].

Grossesses spontanées à l'issue de la guérison

Un questionnaire a été adressé à 138 patients ayant autoconservé (13-20 ans) entre 1984 et 2006 ; 64 patients ont répondu aux questionnaires dont 56 patients < 30 ans [**Menon 2009**]. Sur 10 patients ayant un projet parental, 7 grossesses spontanées effectives ont été déclarées :

- 5 patients avec grossesses spontanées ;
- 2 patients avec grossesses après AMP sur sperme éjaculé ;
- 2 patients ont bénéficié d'une AMP avec paillettes autoconservées sans succès ;
- 1 patient avec transfert de paillettes vers un autre centre dont le résultat n'était pas connu ;
- 1 patient avec jumeaux en DS.

Les grossesses spontanées rapportées dans la littérature après guérison du cancer sont peu nombreuses mais globalement rassurantes sur les risques pour les conceptus.

Avoir un enfant naturellement après guérison de la maladie évite d'avoir recours aux techniques d'AMP, invasives et coûteuses pour la société.

Le groupe de travail rappelle que la prescription de spermogrammes de contrôles annuels à distance de l'arrêt du traitement oncologique permet d'évaluer la reprise de la spermatogenèse et les chances de grossesses spontanées.

L'exploration de la fertilité post-traitement va comporter :

- les données sur la fertilité naturelle :
  - antécédents de grossesse(s) et issue de ces grossesses avant le diagnostic du cancer, durée d'infertilité antérieure si le couple avait déjà un désir de grossesse avant le diagnostic du cancer ;
  - durée d'infertilité depuis le traitement du cancer si le couple a des rapports sexuels sans mesures contraceptives dans l'espoir d'une grossesse naturelle ;
- le spermogramme, les dosages hormonaux, l'examen clinique avec détermination du volume testiculaire, ce qui permettra d'estimer les chances de grossesse naturelle ou en AMP et de comparer les données actuelles avec les caractéristiques des spermatozoïdes auto-conservés ;
- l'âge et le bilan de la fertilité de la partenaire seront à prendre en compte.

Si les caractéristiques spermatiques post-traitement sont supérieures à celles des spermatozoïdes auto-conservés, la prise en charge avec le sperme actuel sera privilégiée. Ceci est le cas lors de perturbations aiguës de l'état de santé ou de difficultés de prélèvements liées au stress de l'annonce du cancer ou à l'état pathologique (asthénie majeure, médicaments perturbant l'éjaculation) lors de la conservation et lorsque le traitement a permis une récupération de la spermatogenèse. En cas de doute, des études complémentaires de la qualité spermatiques (étude de la fragmentation de l'ADN spermatique, étude du taux d'aneuploïdies spermatiques) pourront aider au choix.

Si les caractéristiques spermatiques actuelles sont inférieures ou identiques à celles des spermatozoïdes congelés, ceux-ci seront privilégiés.

Si une conservation de spermatozoïdes n'a pas été réalisée

Pour les patients n'ayant pas pu bénéficier d'une conservation de spermatozoïdes, (non proposée, anéjaculation, azoospermie, nécrospermie totale, akinésie complète), la prise en charge devra nécessairement se faire en fonction du bilan actuel en tenant compte des modalités des traitements du cancer et du délai depuis le traitement.

Compte tenu des variations individuelles constatées, il est difficile de récuser une indication de TESE-ICSI, sauf peut-être dans certains cas de traitements reconnus comme particulièrement délétères pour la spermatogenèse (ex. irradiation testiculaire directe à haute dose pour récidive de leucémie aiguë avec envahissement testiculaire).

Les résultats des TESE réalisés chez les patients présentant une azoospermie non obstructive après traitement d'un cancer sont satisfaisants, similaires aux autres causes d'azoospermie non obstructives (cf. Tableau 26).

TABLEAU 26 : RÉSULTATS DE TESE RÉALISÉS CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE AZOOSPERMIE NON OBSTRUCTIVE

Référence	TESE+	Patients (NOA)	%
Levi-Setti et al. 2020	34	67	51 %
Dar et al. 2018	12	36	33 %
Shin et al. 2016	31	66	47 %
Hsiao et al. 2011	27	73	37 %
Hibi et al. 2007	3	5	60 %
Sakamoto et al. 2007	2	2	100 %
Zorn et al. 2006	10	18	56 %
Meseguer et al. 2003	5	12	42 %
Damani et al. 2002	15	23	65 %
Chan et al. 2001	9	20	45 %
Total	**148**	**322**	**46 %**

Le recours au sperme de donneur ou à l'adoption est souvent accepté sans trop de difficulté chez les patients ayant été préparés à cette éventualité lors du suivi.

Synthèse Q3 : Groupe Homme - " Quel suivi de la fertilité après cancer ?"

Conclusions des données de la littérature

Des enquêtes auprès de patients ont montré qu'assurer, après le traitement du cancer, un suivi de leur fertilité est important pour ne pas les laisser dans l'ignorance d'une altération de celle-ci due au cancer et/ou aux traitements, ce qui se révèle délétère sur le plan psychologique (NP 4).

Le suivi permettra d'informer le patient de ses chances de récupération d'une fertilité naturelle ou du risque d'infertilité et des modalités de prise en charge dont il pourra bénéficier en médecine de la reproduction lorsqu'il aura un désir de paternité.

Les modalités du suivi de la fertilité des patients après traitement du cancer ont été décrites de manière indirecte dans la littérature ; elles semblent dépendre : (i) de l'âge du patient au moment du diagnostic du cancer, (ii) du type de cancer, (iii) des traitements utilisés, (iv) de la réalisation ou non d'une procédure de préservation de la fertilité avant l'introduction du traitement et (v) du délai entre la fin du traitement du cancer et le désir de paternité (NP 3).

Pour les patients ayant bénéficié d'une procédure de préservation de la fertilité avant le traitement du cancer, les questions abordées intéressent les altérations de la spermatogenèse, les dysfonctions érectiles et éjaculatoires et les altérations de la fonction endocrine testiculaire qui nécessiteraient de recourir à l'utilisation des spermatozoïdes congelés (NP 4).

Les études portant sur l'utilisation des spermatozoïdes congelés permettent de préciser les circonstances dans lesquelles l'altération de la fertilité a rendu nécessaire le recours aux spermatozoïdes congelés ainsi que les circonstances dans lesquelles ils n'ont pas été utilisés à savoir (i) le décès du patient, (ii) l'absence de désir de paternité, (iii) l'obtention de grossesse(s) avec ou sans recours à l'AMP et (iv) la destruction. Le suivi permettra de conseiller sur le maintien ou l'arrêt de la conservation des spermatozoïdes congelés (NP 4).

Pour les patients n'ayant pas bénéficié d'une congélation de spermatozoïdes avant le traitement du cancer, la prise en charge de la fertilité dépend de la spermatogenèse résiduelle dont l'évolution dans le temps est liée au type de traitement (NP 3).

Les modalités du suivi de la fertilité des patients dépendent de l'âge au moment du diagnostic du cancer et des traitements utilisés :
- Chez l'enfant prépubère, le développement pubertaire peut-être altéré par des agents alkylants à très haute dose, de la radiothérapie avec irradiation testiculaire voire de la radiothérapie cérébrale. C'est en particulier le cas lorsqu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques a dû être réalisée. La surveillance clinique (stade de Tanner, courbe de croissance, évolution du volume testiculaire) et biologique (taux plasmatiques de FSH, LH, testostérone et inhibine B) du développement pubertaire doit permettre la mise en place d'un traitement hormonal substitutif en cas de déficit endocrinien testiculaire (NP 3). Certaines tumeurs et irradiations cérébrales peuvent donner lieu à des pubertés précoces nécessitant un traitement spécifique par agonistes de la GnRH (NP 3).

- Chez l'adolescent et chez l'adulte, le type de cancer, les séquelles possibles des gestes chirurgicaux et l'intensité des traitements vont aussi permettre de prévoir l'intensité et la durée de l'altération des caractéristiques spermatiques classiques (numération, mobilité). Ainsi selon la nature des chimiothérapies (classification des molécules et dose en équivalent de cyclophophamide) et les données dosimétriques concernant les testicules, on peut estimer la probabilité de récupération de la spermatogenèse bien qu'il existe des variations individuelles non prévisibles (NP 3). Néanmoins, une ré-initiation de la spermatogenèse peut être observée après des traitements de haute toxicité gonadique (greffe de cellules souches hématopoïétiques) (NP 3), et à l'opposé des cas d'azoospermie définitive sont décrits dans

des pathologies pour lesquels les récupérations sont habituellement fréquentes (cancer du testicule) (NP 4).

Les explorations de la qualité nucléaire spermatique ont montré la persistance d'une fragmentation de l'ADN spermatique et d'une augmentation de l'aneuploïdie spermatique jusqu'à 2 ans après la fin des traitements, justifiant d'éviter une grossesse avant ce délai (NP 4).

Discussion – avis d'experts

Le niveau de preuve des données rapportées dans la littérature sur le suivi de la fertilité des patients après traitement du cancer reste faible. Néanmoins, ce suivi est important en prévision d'un désir de paternité par conception naturelle ou technique d'AMP pendant la phase de rémission complète. À ce stade, le patient va réfléchir plus clairement à son avenir et à sa fertilité. La ré-initiation ou le maintien de la spermatogenèse peut survenir. L'évaluation de la qualité du sperme peut déterminer la nécessité de maintenir ou non la conservation des spermatozoïdes ou du tissu testiculaire. La comparaison de la qualité du sperme avant et après le traitement est importante pour conseiller les patients sur les types de prise en charge en AMP qui pourraient être nécessaires et sur les taux de succès. La destruction des cellules souches spermatogoniales et/ou des altérations de leur noyau peut avoir des effets durables, non seulement sur la récupération d'une spermatogenèse normale, mais également sur les dommages du matériel génétique qui pourront être transmis dans les spermatozoïdes et in fine potentiellement dans la descendance de ces patients, sans complète certitude.

Les dommages aux stades ultérieurs (spermatocytes, spermatides et spermatozoïdes) sont transitoires avec des conséquences génétiques à court terme sur les spermatozoïdes produits et potentiellement sur la descendance des patients.

La chronologie de récupération de la spermatogenèse dépend du type de cancer et des traitements multi-modaux utilisés. Par conséquent, il est difficile d'attribuer un délai spécifique au rétablissement du « sperme normal ». En l'absence de données fiables, beaucoup de recommandations préconisent une contraception continue pendant le traitement et jusqu'à 18 à 24 mois après l'arrêt du traitement avant que les couples ne reprennent des rapports sexuels non protégés ou ne tentent de concevoir spontanément. Néanmoins, même après une période de temps importante, un risque limité et continu de dommages structurels ou génétiques des spermatozoïdes est envisageable. Il existe des preuves que les dommages à l'ADN spermatique persistent dans certains cas et que cela est potentiellement associé à des taux de fécondation et/ou d'implantation plus faibles, mais rien n'indique que des anomalies congénitales se produisent dans de telles situations.

Recommandations du groupe de travail

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 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 (cf. Données réglementaires).

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 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 la 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).

6 Annexes

Annexe 1 : groupe de pilotage et groupe de travail

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

Groupe de pilotage

La coordination scientifique du projet est assurée par un comité de pilotage composé de :

- **COURBIERE Blandine**, CNGOF
- **FARSI Fadila**, ACORESCA/RRC
- **HUYGHE Éric**, AFSOS, AFU
- **POIROT Catherine**, GRECOT
- **RIVES Nathalie**, CECOS

La conduite méthodologique du projet est assurée par :

- **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 Béclère, Clamart
BOINVILLIERS-NICOLLET Frédérique, représentant 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
QUERO 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, représentant 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 Eric, 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 de la 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

Groupe de relecture nationale (97 relecteurs)

AGOPIANTZ Mikael, Gynécologue médical, CHRU Nancy
AZUAR Anne-Sophie, Gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier Grasse
BARUCHEL André, Pédiatre, Hôpital Universitaire Robert Debré Paris
BERTRAND Amandine, Pédiatre, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon
BIJEK Jean Hilaire, Gynécologue obstétricien, Hôpital Privé de Provence, Aix-en-Provence
BOITRELLE Florence, Biologiste de la reproduction, CHI Poissy Saint-Germain-en-Laye
BOUGUET, Guy, Patient
BOULANGER Loïc, Gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret Lille
BOURDON Mathilde, Gynécologue obstétricien, Hôpital Cochin Site Port-Royal Paris
BRINGER DEUTSCH Sophie, Gynécologue obstétricien, CHU Montpellier
BROUILLET Sophie, Biologiste médical, CHU Montpellier
BRUNO Bénédicte, Pédiatre, CHU Lille
CAIRE-TETAURU Élodie, Biologiste de la reproduction, Polyclinique de Franche-Comté Besançon
CARRABIN Nicolas, Gynécologue obstétricien, Clinique Lyon
CAVALIERI Mathilde, Gynécologue obstétricien, CHU Dijon
CELERSE Stéphanie, Patiente
CHABBERT-BUFFET Nathalie, Gynécologue médical, Hôpital Tenon APHP Paris
CHAIGNEAU Loïc, Oncologue médical, CHRU Jean Minjoz Besançon
CHALAS Céline, Biologiste médical, CECOS Hopital Cochin Paris
CHARRA Ségolène, Gynécologue obstétricien, Maison médicale de Ladoix-Serrigny
CLAVERE Pierre, Oncologue radiothérapeute, CHU Limoges
COHADE Clémentine, Gynécologue médical, Clinique Croix du Sud Toulouse
CONRI Vanessa, Gynécologue obstétricien, CHU Bordeaux
CONY-MAKHOUL Pascale, Hématologue, CH Annecy-Genevois, Pringy
CRETEL DURAND Élodie, Interniste, Agence Régionale de Santé PACA Marseille
CREUX Hélène, Gynécologue médical, Clinique Saint Roch Montpellier
CUZIN Béatrice, Urologue - Médecine Sexuelle et Reproductive, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
DELEPINE Béatrice, Biologiste médical, CECOS Hôpital d'enfants Reims
DEZELLUS Aliette, Gynécologue médical, Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau, Saint-Herblain
DIGUE Laurence, Oncologue médical, CHU Saint-André
DRAPIER Hortense, Biologiste médical, CHRU Brest
DUCROCQ Bérangère, Biologiste médical, CECOS Lille
DUPONT Philippe, Biologiste de la reproduction, Polyclinique de Franche-Comté Besançon
DURAND Lise-Marie, Gynécologue obstétricien, Hôpital mère-enfant Limoges
DURANTEAU Lise, Gynécologue médical, Hôpitaux Universitaires Paris Saclay Kremlin-Bicêtre
DUROS Solène, Gynécologue obstétricien, CHU Rennes

EUSTACHE Florence, Biologiste de la reproduction, CECOS Hôpital Jean Verdier Bondy
FERNANDEZ Yolanda, Oncologue médical, Institut de cancérologie de Lorraine Vandoeuvre-lès-Nancy
FINGERHUT Stéphanie, Patiente
FLYE SAINTE MARIE Hélène, Gynécologue obstétricien, CHU Saint-Pierre de la Réunion
FONTENAY Franck, Patient
FRESNEAU Brice, Pédiatre, Gustave Roussy, Villejuif
GALLON François, Gynécologue obstétricien, Cabinet privé, Mâcon
GAME Marie-Laure, Médecin sexologue, Clinique Priollet Courlan, Châlons-en-Champagne
GAUTHIER Tristan, Gynécologue obstétricien, CHU Limoges
GOLFIER François, Gynécologue obstétricien, Hôpital Lyon sud
GRAESSLIN Olivier, Gynécologue obstétricien, Institut Mère Enfant, CHU Reims
GUIDEZ Stéphanie, Hématologue, CHU Poitiers
GUILLIBERT François, Gynécologue obstétricien, Hopital Privé de Provence, Aix-en-Provence
HAMDI Safouane, Biologiste médical, CHU Toulouse
HOURI Mourad, Oncologue médical, CHRU Besançon
HUDRY Delphine, Gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret Lille
IRTAN Sabine, Chirurgien pédiatrique, CHU Armand Trousseau APHP Paris
IZARD Vincent, Urologue, Hôpital Antoine Béclère APHP Clamart
JACQUET Jean-Pierre, Médecin généraliste, Cabinet privé, Saint-Jean d'Arvey
JOGUET Guillaume, Biologiste de la reproduction, CHU Guadeloupe
KOSCINSKI Isabelle, Biologiste de la reproduction, CHRU Nancy
LAGRANGE Jean Leon, Oncologue radiothérapeute, UPEC Faculté de médecine de l'université Paris Est Créteil
LÉANDRI Roger, Biologiste de la reproduction, CHU de Toulouse
LECOINTE-ARTZNER Estelle, Patiente,
LEPERLIER Florence, Gynécologue obstétricien, CHU Nantes
LETUR Hélène, Endocrinologue-diabétologue, Polyclinique de Navarre Pau
LEVY Rachel, Biologiste de la reproduction, Hôpital Tenon APHP Paris
LOGNOS Béatrice, Médecin généraliste, Maison de santé Pauline Lautaud, Saint-Georges d'Orques
LORIN Bérangère, IDE, CHU Charles Nicolle et CLCC Henri Becquerel
MAILLIEZ Audrey, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret Lille
MARCELLI François, Urologue, CHU Lille
MAZZOLA Clarisse, Urologue, CHU de Saint-Denis de la Réunion
MIRALLIE Sophie, Biologiste de la reproduction, CHU, Hopital Mère Enfant, Nantes
MIRONNEAU Philippe, Gynécologue obstétricien, Cabinet privé, Dijon
MOLIMARD Lise, Patiente
MONTAGUT Marie, Biologiste de la reproduction, Centre AMP Clinique La Croix du Sud, Toulouse
MOURTIALON Pascal, Gynécologue obstétricien, Hôpital Privé de Provence, Aix-en-Provence
MUGUET Stéphanie, Patiente
NGUYEN Stéphanie, Hématologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP Paris
NICOLET Guillaume, Gynécologue obstétricien, CH Ouest Réunion, Saint-Paul de la Réunion
NOGUEIRA Daniela, Biologiste de la reproduction, Clinique Croix du Sud, Quint Fonsegrives
PERBET Émilie, Gynécologue obstétricien, Hôpital privé Pays de Savoie Annemasse
PIRRELLO Olivier, Gynécologue obstétricien, CMCO Schiltigheim
PLOTTON Ingrid, Endocrinologue-diabétologue, CHU Hospices civils de Lyon, Bron
PLOUVIER Pauline, Gynécologue médical, CHRU Lille Hôpital Jeanne de Flandre
PRULHIÈRE Karinne, Oncologue médical, Clinique Courlancy Reims
RAFFOUX Emmanuel, Hématologue, Hôpital Saint-Louis APHP Paris
RAMANAH Rajeev, Gynécologue obstétricien, CHU Besançon
RATHAT Gauthier, Gynécologue obstétricien, CHU Montpellier

RENARD Cécile, Pédiatre, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon
RIVES-FERAILLE Aurélie, Biologiste de la reproduction, CHU Charles Nicolle Rouen
RIVES-LANGE Clotilde, Biologiste médical, CHU Rennes
ROTRUBIN Noémie, Patiente
ROUSSET-JABLONSKI Christine, Gynécologue médical, Centre Léon Bérard Lyon
SAGOT Paul, Gynécologue obstétricien, CHU Dijon
SCHEFFLER Florence, Gynécologue médical, CHU Amiens Picardie
SIBON David, Hématologue, Hôpital Universitaire Necker - Enfants Malades Paris
SUDOUR-BONNANGE Hélène, Pédiatre, Centre Oscar Lambret Lille
TORRE Antoine, Gynécologue obstétricien, Hôpital Universitaire de Nottingham, Royaume-Uni
TOULMONDE Maud, Oncologue médical, Institut Bergonié Bordeaux
WELMANT Julien, Oncologue radiothérapeute, Institut du Cancer de Montpellier

Annexe 2 : recherche bibliographique

Synthèses Méthodiques / Méta-Analyses, / Recommandations / Essais Randomisés :

(("infertility"[MeSH Terms] OR "infertility"[All Fields]) OR ("infertility"[MeSH Terms] OR "infertility"[All Fields] OR "fertility"[All Fields] OR "fertility"[MeSH Terms])) AND (("preservation, biological"[MeSH Terms] OR ("preservation"[All Fields] AND "biological"[All Fields]) OR "biological preservation"[All Fields] OR "preservation"[All Fields]) OR ("cryopreservation"[MeSH Terms] OR "cryopreservation"[All Fields]) OR "reproductive medicine"[MeSH Terms]) AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR "oncology"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang])) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "2018/12/01"[PDAT])

➔ 74 articles retrouvés

Autres types d'études (à l'exclusion des revues générales, lettres, commentaires, éditoriaux) :

(("infertility"[MeSH Terms] OR "infertility"[All Fields]) OR ("infertility"[MeSH Terms] OR "infertility"[All Fields] OR "fertility"[All Fields] OR "fertility"[MeSH Terms])) AND (("preservation, biological"[MeSH Terms] OR ("preservation"[All Fields] AND "biological"[All Fields]) OR "biological preservation"[All Fields] OR "preservation"[All Fields]) OR ("cryopreservation"[MeSH Terms] OR "cryopreservation"[All Fields]) OR "reproductive medicine"[MeSH Terms]) AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR "oncology"[All Fields]) NOT ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp])) AND (English[lang] OR French[lang]) AND (« 2013/12/01"[PDAT] : "2018/12/01"[PDAT])

➔ 1 692 articles retrouvés

Soit un total de 1 766 articles

Annexe 3 : grilles d'analyse critique des études

Extraction des données des études originales

En bleu, un exemple d'analyse, à supprimer et remplacer par le vôtre

Référence [AUTEURANNÉE] [WOODARD2018]

Pays :

Population Type de cancer cancer du sein, cancers génitaux, cancer colorectal, lymphomes et myélome

Population traitements reçus avant l'intervention (RT, CT, chirurgie...) NP

Population enfant (<14 ans) / adolescent (14-18) / adolescent (19-25) / adulte > 25 ans 18-45 ans

Population homme / femme femme auxquelles on diagnostique un cancer

Délai entre la fin du traitement carcinologique et l'évaluation NA (protocole)

Effectif patients inclus / évalués NA (protocole)

Intervention agent, méthode,... Programme d'aide à la décision comprenant une formation des professionnels, un suivi des patientes et un site web d'information qui leur est dédié; avec différentes évaluations à l'aide d'échelles validées à différents temps (inclusion, 1 semaine et 2 mois)

Intervention comparée Prise en charge classique comprenant une consultation d'oncologie et une recommandation à un référent en fertilité si souhaité par la patiente

Résultats -1 nb de grossesses,... NA (protocole)

Résultats – 2 NA (protocole)

Synthèse 5-10 lignes par études type d'étude, type de population, spécificités, principaux résultats et leur significativité statistique, les principaux biais/limites de l'étude (cf. onglet suivant "analyse critiques Et. Originales"),... Il s'agit du protocole d'une étude multicentrique, randomisée, comparant, chez des femmes atteintes d'un cancer, les conseils classiques qui leur sont fournis à un programme d'aide à la décision incluant une formation des oncologues d'une part, et une plateforme Internet pour les patientes couplée à un suivi téléphonique. Cet outil d'aide devrait permettre d'améliorer la prise en charge en oncofertilité des femmes en âge de procréer et qui présentent un risque d'infertilité. Cette amélioration s'objectiverait en termes d'information, de connaissance, de communication, de qualité des décisions et la satisfaction vis-à-vis des décisions que prennent les patients concernant leur fertilité. (NP1)[WOODARD2018]

Niveau de preuve de l'étude cf. onglet "lexique" pour la grille HAS des niveaux de preuve NA

Question concernée par l'étude (Q1 / Q2 / Q3 / Q4) Cette étude répond-elle à plusieurs questions ? Si oui lesquelles ? Cf. onglet "lexique" pour la liste des questions

Analyse critique des études originales

En bleu, un exemple d'analyse, à supprimer et remplacer par le vôtre

Référence [AUTEURANNÉE] [WOODARD2018]

Type d'étude (randomisée, prospective comparative ou non, multicentrique ou non, rétrospective…) randomisée, prospective, par cluster (4), comparative et multicentrique

L'objectif de l'étude est explicite et a une utilité clinique ? OUI

Les patients ont été correctement sélectionnés ; les patients sont représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante ? OUI, il s'agit de femmes avec un cancer du sein, gynécologique, colorectal, un lymphome ou un mélanome, qui représentent la majorité des femmes vues en clinique et avec un impact potentiel sur la fertilité. Exclusion des cancers du poumons, VADS, tête et cou, digestifs autres que CR

Si étude rétrospective, la méthode de mesure du (des) facteur(s) d'exposition au traitement (ou facteur pronostique) est (sont) identique(s) entre les groupes NA

Date de recrutement des patients ; la période d'inclusion est-elle pertinente cliniquement ? NP

La durée de l'étude / suivi est-elle pertinente par rapport à la pathologie étudiée? OUI, 2 mois de suivi, avec 3 évaluations clés : à l'inclusion, à 1 semaine et à 2 mois

L'effet est déterminé par rapport à un traitement de référence validé ou un comparateur adapté OUI, à l'aide d'échelles validées

La cohorte est-elle indépendante des autres cohortes analysées dans les autres études NA

Les critères de jugement ont été mesurés en aveugle (reviewer indépendant, sans connaissance des données cliniques) NA

Les facteurs de confusion potentiels sont identifiés et pris en compte dans l'analyse. OUI (race/ethnicity, employment, education, Intolerance of Uncertainty Scale and Brief Symptom Inventory)

La méthode de mesure/évaluation est-elle pertinente ? OUI

Critères de jugement et leur définition pertinents cliniquement ? OUI (tableau 1), avec des délais pertinents pour chacune des évaluations

Les perdus de vue, les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles et les traitements concomitants sont documentés ; si oui, les taux sont similaires entre les groupes. NA

Financement industriel OUI

Les conflits d'intérêts potentiels des auteurs sont documentés. Si oui, conflits majeurs ? OUI (aucun à déclarer)

Extraction des données et analyse critique des synthèses méthodiques et méta-analyses

En bleu, un exemple d'analyse, à supprimer et remplacer par le vôtre

Référence [AUTEURANNÉE] [TURAN2018]

Études incluses dans la MA Études rétrospectives comparatives
QUINN2017
ALMOG2012
DOMINGO2012
ROBERTSON2011
MICHAAN2010
QUINTERO2010
KLOCK2010
KNOPMAN2009
OKTAY2006
PA1998

Nombre d'études / Nombre de cohortes / Effectif patients 10 études (7 USA + 3 Europe) / 713 femmes (722 cycles) avec cancer et 1830 femmes (1835 cycles) sans cancer (groupe témoin)

Pays USA

Période de recherche biblio Jusqu'à mai 2018

Population Femmes atteintes de cancer (70 % sein, 12 % hématologiques) ayant reçu une stimulation ovarienne (avant le traitement anti-cancéreux) *vs* Femmes saines (parfois stériles)

Intervention (agent, méthode…) / intervention comparée ou NP si non précisé Stimulation ovarienne (létrozole, antagoniste ou agoniste GnRH) pas d'intervention comparée

Résultats – 1 Différence moyenne (groupe cancer *vs* témoin)
Impact du cancer sur le nombre d'ovocytes totales retrouvées
10 études : 0,06 ; 95 % IC [-0,23 à 0,12] ; p = 0,517 ; I2 = 58 %
sous-groupe cancer du sein : 0,04 ; 95 % IC [-0,03 à 0,36] ; p = 0,0812 ; I2 = 70 %
Nombre d'ovocytes matures : 5 études : -0,11; 95 % IC [-0,23 à 0,01] ; p = 0,104; I2 = 44 %
sous-groupe cancer du sein : 0,001 ; 95 % IC [-0,16 à 0,16] ; p = 0,993; I2 = 19,54 %

Résultats – 2 Différence moyenne (groupe cancer *vs* témoin)
Taux de fertilisation
3 études : 0,40 ; 95 % IC [-0,29 à 0,183] ; p = 0,273 ; I2 = 83 %
Nombre de 2 pronuclei embryonnaires obtenus
5 études : -0,14 ; 95 % IC [-0,32 à 0,04] ; p = 0,136 ; I2 = 0 %

Conclusion des auteurs Le diagnostic de cancer ne semble pas associé à une réduction de la réponse à la stimulation ovarienne. La stimulation ovarienne semble aussi efficace chez les femmes atteintes de cancer qui reçoivent une procédure de préservation de la fertlité (congélation embryon ou œuf fécondé) que chez les femmes diagnostiquées pour infertilité. Cette conclusion reste à confirmer chez les femmes BRCA.

Commentaires méthodologiques Les critères d'inclusions et d'exclusion des études sont clairement définis ; la qualité des études est décrite Appariement des 2 groupes (cancer et saines) en fonction de l'âge. Critères d'inclusion et d'exclusion bien définis

Commentaires méthodologiques Le risque d'un biais de publication a été étudié NON, pas de Funnel plot

Commentaires méthodologiques **L'homogénéité des résultats a été étudiée par un test d'hétérogénéité** **Protocole de stimulation varie en fonction des études, hétérogénéité quantifiée par I2**

Commentaires méthodologiques **Le(s) résultat(s) n'est (ne sont) pas issu(s) d'analyses en sous-groupes** **NON sauf pour les résultats population "cancer du sein"**

Les conflits d'intérêts potentiels des auteurs sont documentés. Si oui, conflits majeurs ? **Les auteurs déclarent l'absence de liens d'intérêts**

Question concernée par l'étude (Q1 / Q2 / Q3 / Q4) **Cette étude répond-elle à plusieurs questions ? Si oui lesquelles ? Cf. onglet "lexique" pour la liste des questions**

Analyse des études qualitatives

En bleu, un exemple d'analyse, à supprimer et remplacer par le vôtre

Référence [AUTEURANNÉE] [BENEDICT2016]

L'échantillon choisi correspond-il à la question de recherche ? Oui : Recrutement dans un centre de référence d'AJA diagnostiqués pour un cancer entre 14 et 18 ans. Randomisation et stratification par sexe et âge

Les données sont-elles rassemblées de manière adéquate ? Oui : collecte par entretien semi-directif + focus group discussion. Enregistrements + retranscriptions

Les données sont-elles analysées de manière adéquate ? Oui : analyse de contenu + analyse inductive. Processus individuel (par des spécialistes) et consensuel (par des codeurs indépendants) pour l'élaboration du cadre thématique des analyses

Puis-je extrapoler les résultats de cette étude à mon propre contexte ? Oui : pour le vécu individuel (besoins, expériences) et les projections futures relatives à la fertilité et la parentalité
Non : concernant les expériences rapportées avec les professionnels de santé et les aspects de sexualité

Les investigateurs tiennent-ils suffisamment compte d'éventuels aspects éthiques ? Oui : étude validée par un comité d'éthique

Synthèse 5-10 lignes par études type d'étude, type de population, spécificités, principaux résultats et leur significativité statistique, les principaux biais/limites de l'étude... Il s'agit d'une étude qualitative, par questionnaire semi-structuré et groupes de discussion, randomisée, explorant les expériences relatives à la fertilité, chez 43 AJA âgés de 16 à 24 ans et survivants d'un cancer diagnostiqué entre 14 et 18 ans. Les répondants décrivent un panel d'émotions et de stratégies d'adaptations avec des différences marquées etre hommes et femmes: Les femmes ont plus fréquemment abordé la question de la fertilité et présentent une plus grande détresse, notamment en cas d'incertitude sur leur fertilité. Elles sont également plus inquiètes des risques de transmission mère-enfant liés à une future grossesse éventuelle. Une stratégie d'évitement de la question de la fertilité durant les soins est rapportée par les participants, du fait de leur jeune âge et des ressorts psychologiques ne leur permettant pas de comprendre toutes les problématiques liées à une fertilité altérée durant l'enfance, notamment les jeunes hommes. Les AJA s'en remettent aux techniques de PMA pour leur fertilité future plutôt qu'à d'autres alternatives.
Enfin, l'étude souligne un manque d'information après cancer, et la nécessité d'éducation et de conseil aux AJA, d'une part, mais également de formation des professionnels d'autre part. Il convient de noter que cette étude n'a concerné que des AJA célibataires et que la tranche d'âge restreinte de l'échantillon n'a pas permis d'évaluer les différences entre les "adolescents" et les "jeunes adultes". (N2)[BENEDICT2016]

Question concernée par l'étude (Q1 / Q2 / Q3 / Q4) Cette étude répond-elle à plusieurs questions ? Si oui lesquelles ? Cf. onglet "lexique" pour la liste des questions

Annexe 4 : 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

Annexe 5 : règles de calcul de la CED

La CED est calculée en mg/m2 selon la formule suivante : 1x(dose cumulée de cyclophosphamide(mg/m2) + 0,244 x (dose cumulée ifosfamide en mg/m2) + 0,857 x (dose cumulée de procarbazine en mg/m2) + 14,286 x (dose cumulée de chlorambucil en mg/m2) + 15 x (dose cumulée de carmustine en mg/m2) + 16 x (dose cumulée de lomustine en mg/m2) + 40 x (dose cumulée de melphalan en mg/m2) + 50 x (dose cumulée de thiotepa en mg/m2) + 100 x (dose cumulée de chlormethine en mg/m2) + 8,823 x (dose cumulée de busulfan en mg/m2)].

7 Références bibliographiques

Aass, N., S. D. Fossa, L. Theodorsen and N. Norman (**1991**). "Prediction of long-term gonadal toxicity after standard treatment for testicular cancer." Eur J Cancer 27(9): 1087-1091.

Abofoul-Azab, M., A. AbuMadighem, E. Lunenfeld, J. Kapelushnik, Q. Shi, H. Pinkas and M. Huleihel (**2018**). "Development of Postmeiotic Cells In Vitro from Spermatogonial Cells of Prepubertal Cancer Patients." Stem Cells Dev 27(15): 1007-1020.

Allemani, C., H. K. Weir, H. Carreira, R. Harewood, D. Spika, X. S. Wang, F. Bannon, J. V. Ahn, C. J. Johnson, A. Bonaventure, R. Marcos-Gragera, C. Stiller, G. Azevedo e Silva, W. Q. Chen, O. J. Ogunbiyi, B. Rachet, M. J. Soeberg, H. You, T. Matsuda, M. Bielska-Lasota, H. Storm, T. C. Tucker and M. P. Coleman (**2015**). "Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)." Lancet 385(9972): 977-1010.

Alvarez, R. M. and P. Ramanathan (**2018**). "Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response." Hum Reprod 33(11): 2051-2059.

Andersen, C. Y., M. Rosendahl, A. G. Byskov, A. Loft, C. Ottosen, M. Dueholm, K. L. Schmidt, A. N. Andersen and E. Ernst (**2008**). "Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue." Hum Reprod 23(10): 2266-2272.

Anderson, R. A., D. H. Brewster, R. Wood, S. Nowell, C. Fischbacher, T. W. Kelsey and W. H. B. Wallace (**2018a**). "The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis." Hum Reprod 33(7): 1281-1290.

Anderson, R. A. and D. A. Cameron (**2011**). "Pretreatment serum anti-mullerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer." J Clin Endocrinol Metab 96(5): 1336-1343.

Anderson, R. A., J. Mansi, R. E. Coleman, D. J. A. Adamson and R. C. F. Leonard (**2017**). "The utility of anti-Mullerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer." Eur J Cancer 87: 58-64.

Anderson, R. A., R. Remedios, A. A. Kirkwood, P. Patrick, L. Stevens, L. Clifton-Hadley, T. Roberts, C. Hatton, N. Kalakonda, D. W. Milligan, P. McKay, C. Rowntree, F. M. Scott and P. W. M. Johnson (**2018b**). "Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial." Lancet Oncol 19(10): 1328-1337.

Anderson, R. A., A. P. Themmen, A. Al-Qahtani, N. P. Groome and D. A. Cameron (**2006**). "The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer." Hum Reprod 21(10): 2583-2592.

Andrade, M. B. R., R. P. Bertolla, P. Intasqui, M. P. Antoniassi, D. S. Tibaldi, L. B. Belardin and D. M. Spaine (**2019**). "Effect of orchiectomy on sperm functional aspects and semen oxidative stress in men with testicular tumours." Andrologia 51(3): e13205.

Anserini, P., S. Chiodi, S. Spinelli, M. Costa, N. Conte, F. Copello and A. Bacigalupo (**2002**). "Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling." Bone Marrow Transplant 30(7): 447-451.

Arkoun, B., L. Dumont, J. P. Milazzo, A. Way, A. Bironneau, J. Wils, B. Mace and N. Rives (**2015**). "Retinol improves in vitro differentiation of pre-pubertal mouse spermatogonial stem cells into sperm during the first wave of spermatogenesis." PLoS One 10(2): e0116660.

Armuand, G., L. Wettergren, J. Nilsson, K. Rodriguez-Wallberg and C. Lampic (**2018**). "Threatened fertility: A longitudinal study exploring experiences of fertility and having children after cancer treatment." Eur J Cancer Care (Engl) 27(2): e12798.

Armuand, G. M., J. Nilsson, K. A. Rodriguez-Wallberg, J. Malmros, J. Arvidson, C. Lampic and L. Wettergren (**2017**). "Physicians' self-reported practice behaviour regarding fertility-related discussions in paediatric oncology in Sweden." Psychooncology 26(10): 1684-1690.

Armuand, G. M., L. Wettergren, K. A. Rodriguez-Wallberg and C. Lampic (**2014**). "Desire for children, difficulties achieving a pregnancy, and infertility distress 3 to 7 years

after cancer diagnosis." Support Care Cancer 22(10): 2805-2812.

Armuand, G. M., L. Wettergren, K. A. Rodriguez-Wallberg and C. Lampic (**2015**). "Women more vulnerable than men when facing risk for treatment-induced infertility: a qualitative study of young adults newly diagnosed with cancer." Acta Oncol 54(2): 243-252.

Ash, P. (**1980**). "The influence of radiation on fertility in man." Br J Radiol 53(628): 271-278.

Auger, J., N. Sermondade and F. Eustache (**2016**). "Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: baseline data and clinical considerations." Basic Clin Androl 26: 3.

Ault, P., H. Kantarjian, S. O'Brien, S. Faderl, M. Beran, M. B. Rios, C. Koller, F. Giles, M. Keating, M. Talpaz and J. Cortes (**2006**). "Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib." J Clin Oncol 24(7): 1204-1208.

Azais, H., C. H. Canova, E. Vesale, J. M. Simon, G. Canlorbe and C. Uzan (**2018**). "Laparoscopic uterine fixation to spare fertility before pelvic radiation therapy." Fertil Steril 110(5): 974-975.

Babayev, S. N., E. Arslan, S. Kogan, F. Moy and K. Oktay (**2013**). "Evaluation of ovarian and testicular tissue cryopreservation in children undergoing gonadotoxic therapies." J Assist Reprod Genet 30(1): 3-9.

Backhus, L. E., L. A. Kondapalli, R. J. Chang, C. Coutifaris, R. Kazer and T. K. Woodruff (**2007**). "Oncofertility consortium consensus statement: guidelines for ovarian tissue cryopreservation." Cancer Treat Res 138: 235-239.

Badawy, A., A. Elnashar, M. El-Ashry and M. Shahat (**2009**). "Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study." Fertil Steril 91(3): 694-697.

Baert, Y., K. Dvorakova-Hortova, H. Margaryan and E. Goossens (**2019**). "Mouse in vitro spermatogenesis on alginate-based 3D bioprinted scaffolds." Biofabrication 11(3): 035011.

Baerwald, A. R., G. P. Adams and R. A. Pierson (**2003**). "A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle." Fertil Steril 80(1): 116-122.

Bahadur, G., R. Chatterjee and D. Ralph (**2000**). "Testicular tissue cryopreservation in boys. Ethical and legal issues: case report." Hum Reprod 15(6): 1416-1420.

Bahadur, G., K. L. Ling, R. Hart, D. Ralph, R. Wafa, A. Ashraf, N. Jaman, S. Mahmud and A. W. Oyede (**2002**). "Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients." Hum Reprod 17(12): 3157-3161.

Bajorunas, D. R., F. Ghavimi, B. Jereb and M. Sonenberg (**1980**). "Endocrine sequelae of antineoplastic therapy in childhood head and neck malignancies." J Clin Endocrinol Metab 50(2): 329-335.

Balduzzi, A., J. H. Dalle, K. Jahnukainen, M. von Wolff, G. Lucchini, M. Ifversen, K. T. Macklon, C. Poirot, T. Diesch, A. Jarisch, D. Bresters, I. Yaniv, B. Gibson, A. M. Willasch, R. Fadini, L. Ferrari, A. Lawitschka, A. Ahler, N. Sanger, S. Corbacioglu, M. Ansari, R. Moffat, A. Dalissier, E. Beohou, P. Sedlacek, A. Lankester, C. D. De Heredia Rubio, K. Vettenranta, J. Wachowiak, A. Yesilipek, E. Trigoso, T. Klingebiel, C. Peters and P. Bader (**2017**). "Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group." Bone Marrow Transplant 52(10): 1406-1415.

Barraud-Lange, V., G. de Lambert and C. Poirot (**2019**). "La Préservation de la fertilité chez l'enfant prépubère : techniques et perspectives." Lettre du Cancérologue XIII(2): 152-155.

Bath, L. E., H. O. Critchley, S. E. Chambers, R. A. Anderson, C. J. Kelnar and W. H. Wallace (**1999**). "Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement." Br J Obstet Gynaecol 106(12): 1265-1272.

Beckmann, M. W., R. Dittrich, S. Findeklee and L. Lotz (**2016**). "Surgical Aspects of Ovarian Tissue Removal and Ovarian Tissue Transplantation for Fertility Preservation." Geburtshilfe Frauenheilkd 76(10): 1057-1064.

Beckmann, M. W., R. Dittrich, L. Lotz, P. G. Oppelt, S. Findeklee, T. Hildebrandt, K. Heusinger, S. Cupisti and A. Muller (**2017**). "Operative techniques and complications of extraction and transplantation of ovarian tissue: the Erlangen experience." Arch Gynecol Obstet 295(4): 1033-1039.

Behringer, K., H. Mueller, H. Goergen, I. Thielen, A. D. Eibl, V. Stumpf, C. Wessels, M. Wiehlputz, J. Rosenbrock, T. Halbsguth, K. S.

Reiners, T. Schober, J. H. Renno, M. von Wolff, K. van der Ven, M. Kuehr, M. Fuchs, V. Diehl, A. Engert and P. Borchmann (**2013**). "Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials." J Clin Oncol 31(2): 231-239.

Benedict, C., E. Shuk and J. S. Ford (**2016**). "Fertility Issues in Adolescent and Young Adult Cancer Survivors." J Adolesc Young Adult Oncol 5(1): 48-57.

Beneventi, F., E. Locatelli, G. Giorgiani, M. Zecca, T. Mina, M. Simonetta, C. Cavagnoli, M. Albanese and A. Spinillo (**2015**). "Adolescent and adult uterine volume and uterine artery Doppler blood flow among subjects treated with bone marrow transplantation or chemotherapy in pediatric age: a case-control study." Fertil Steril 103(2): 455-461.

Berookhim, B. M. and J. P. Mulhall (**2014**). "Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment." Fertil Steril 101(3): 805-811.

Berthaut, I., D. Bachir, S. Kotti, C. Chalas, K. Stankovic, F. Eustache, C. Ravel, A. Habibi, S. Brailly-Tabard, L. Levy-Dutel, A. Bleibtreu, T. Simon, F. Galacteros, F. Lionnet and J. Mandelbaum (**2017**). "Adverse effect of hydroxyurea on spermatogenesis in patients with sickle cell anemia after 6 months of treatment." Blood 130(21): 2354-2356.

Besharati, M., T. Woodruff and D. Victorson (**2016**). "Young Adults' Access to Fertility Preservation Services at National Cancer Institute Community Oncology Research Program Minority/Underserved Community Sites: A Qualitative Study." J Adolesc Young Adult Oncol 5(2): 187-200.

Biedka, M., T. Kuzba-Kryszak, T. Nowikiewicz and A. Zyromska (**2016**). "Fertility impairment in radiotherapy." Contemp Oncol (Pozn) 20(3): 199-204.

Binder-Foucard, F., N. Bossard, P. Delafosse, A. Belot, A. S. Woronoff and L. Remontet (**2014**). "Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors." Rev Epidemiol Sante Publique 62(2): 95-108.

Bizet, P., J. Saias-Magnan, E. Jouve, J. M. Grillo, G. Karsenty, C. Metzler-Guillemain and J. Perrin (**2012**). "Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience." Reprod Biomed Online 24(3): 321-330.

Boekelheide, K., H. A. Schoenfeld, S. J. Hall, C. C. Weng, G. Shetty, J. Leith, J. Harper, M. Sigman, D. L. Hess and M. L. Meistrich (**2005**). "Gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) therapy fails to protect nonhuman primates (Macaca arctoides) from radiation-induced spermatogenic failure." J Androl 26(2): 222-234.

Boltezar, L., K. Pintaric and B. Jezersek Novakovic (**2016**). "Fertility in young patients following treatment for Hodgkin's lymphoma: a single center survey." J Assist Reprod Genet 33(3): 325-333.

Bonaventure, A., R. Harewood, C. A. Stiller, G. Gatta, J. Clavel, D. C. Stefan, H. Carreira, D. Spika, R. Marcos-Gragera, R. Peris-Bonet, M. Pineros, M. Sant, C. E. Kuehni, M. F. G. Murphy, M. P. Coleman and C. Allemani (**2017**). "Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries." Lancet Haematol 4(5): e202-e217.

Boots, C. E., M. Meister, A. R. Cooper, A. Hardi and E. S. Jungheim (**2016**). "Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis." J Assist Reprod Genet 33(8): 971-980.

Borgmann-Staudt, A., R. Rendtorff, S. Reinmuth, C. Hohmann, T. Keil, F. R. Schuster, W. Holter, K. Ehlert, P. Keslova, A. Lawitschka, A. Jarisch and G. Strauss (**2012**). "Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence." Bone Marrow Transplant 47(2): 271-276.

Bouhnik, A. D., B. Courbiere, N. Hogg Labouret and J. Mancini (**2018**). "Projets parentaux et préservation de la fertilité. In La vie cinq ans après un diagnostic de cancer." INCa: 340-354.

Braye, A., H. Tournaye and E. Goossens (**2019**). "Setting Up a Cryopreservation Programme for Immature Testicular Tissue: Lessons Learned After More Than 15 Years of Experience." Clin Med Insights Reprod Health 13: 1179558119886342.

Brennemann, W., K. A. Brensing, N. Leipner, I. Boldt and D. Klingmuller (**1994**). "Attempted protection of spermatogenesis from irradiation in patients with seminoma by D-Tryptophan-6 luteinizing hormone releasing hormone." Clin Investig 72(11): 838-842.

Brougham, M. F., P. M. Crofton, E. J. Johnson, N. Evans, R. A. Anderson and W. H. Wallace

(**2012**). "Anti-Mullerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study." J Clin Endocrinol Metab 97(6): 2059-2067.

Brouwers, M. C., M. E. Kho, G. P. Browman, J. S. Burgers, F. Cluzeau, G. Feder, B. Fervers, I. D. Graham, J. Grimshaw, S. E. Hanna, P. Littlejohns, J. Makarski and L. Zitzelsberger (**2010**). "AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care." Prev Med 51(5): 421-424.

Brydoy, M., S. D. Fossa, O. Klepp, R. M. Bremnes, E. A. Wist, T. Bjoro, T. Wentzel-Larsen and O. Dahl (**2012**). "Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer." Br J Cancer 107(11): 1833-1839.

Brydoy, M., S. D. Fossa, O. Klepp, R. M. Bremnes, E. A. Wist, T. Wentzel-Larsen and O. Dahl (**2005**). "Paternity following treatment for testicular cancer." J Natl Cancer Inst 97(21): 1580-1588.

Bujan, L., M. Walschaerts, F. Brugnon, M. Daudin, I. Berthaut, J. Auger, J. Saias, E. Szerman, N. Moinard, N. Rives and S. Hennebicq (**2014**). "Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CECOS network." Fertil Steril 102(3): 667-674 e663.

Bujan, L., M. Walschaerts, N. Moinard, S. Hennebicq, J. Saias, F. Brugnon, J. Auger, I. Berthaut, E. Szerman, M. Daudin and N. Rives (**2013**). "Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network." Fertil Steril 100(3): 673-680.

Byrne, J., T. R. Fears, M. H. Gail, D. Pee, R. R. Connelly, D. F. Austin, G. F. Holmes, F. F. Holmes, H. B. Latourette, J. W. Meigs and et al. (**1992**). "Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence." Am J Obstet Gynecol 166(3): 788-793.

Campbell, J. E., C. Assanasen, R. D. Robinson and J. F. Knudtson (**2016**). "Fertility Preservation Counseling for Pediatric and Adolescent Cancer Patients." J Adolesc Young Adult Oncol 5(1): 58-63.

Cardozo, E. R., A. P. Thomson, A. E. Karmon, K. A. Dickinson, D. L. Wright and M. E. Sabatini (**2015**). "Ovarian stimulation and in-vitro fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age matched controls: a 17-year experience." J Assist Reprod Genet 32(4): 587-596.

Carrasquillo, R., L. F. Savio, V. Venkatramani, D. Parekh and R. Ramasamy (**2018**). "Using microscope for onco-testicular sperm extraction for bilateral testis tumors." Fertil Steril 109(4): 745.

Chan, J. L., L. N. Johnson, B. L. Efymow, M. D. Sammel and C. R. Gracia (**2015**). "Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy." J Assist Reprod Genet 32(10): 1537-1545.

Chang, B., J. G. Borer, P. E. Tan and D. A. Diamond (**1998**). "Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: case report and review of the literature." Urology 52(3): 520-522; discussion 522-523.

Checa Vizcaino, M. A., A. R. Corchado, M. E. Cuadri, M. G. Comadran, M. Brassesco and R. Carreras (**2012**). "The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women." Reprod Biomed Online 24(6): 606-610.

Chemaitilly, W., Z. Li, S. Huang, K. K. Ness, K. L. Clark, D. M. Green, N. Barnes, G. T. Armstrong, M. J. Krasin, D. K. Srivastava, C. H. Pui, T. E. Merchant, L. E. Kun, A. Gajjar, M. M. Hudson, L. L. Robison and C. A. Sklar (**2015**). "Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study." J Clin Oncol 33(5): 492-500.

Chemaitilly, W., Z. Li, M. J. Krasin, R. J. Brooke, C. L. Wilson, D. M. Green, J. L. Klosky, N. Barnes, K. L. Clark, J. B. Farr, I. Fernandez-Pineda, M. W. Bishop, M. Metzger, C. H. Pui, S. C. Kaste, K. K. Ness, D. K. Srivastava, L. L. Robison, M. M. Hudson, Y. Yasui and C. A. Sklar (**2017**). "Premature Ovarian Insufficiency in Childhood Cancer Survivors: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort." J Clin Endocrinol Metab 102(7): 2242-2250.

Chemaitilly, W., T. E. Merchant, Z. Li, N. Barnes, G. T. Armstrong, K. K. Ness, C. H. Pui, L. E. Kun, L. L. Robison, M. M. Hudson, C. A. Sklar and A. Gajjar (**2016**). "Central precocious puberty following the diagnosis and treatment of paediatric cancer and central nervous system tumours: presentation and long-term outcomes." Clin Endocrinol (Oxf) 84(3): 361-371.

Chen, H., L. Xiao, J. Li, L. Cui and W. Huang (**2019**). "Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women." Cochrane Database Syst Rev 3: CD008018.

Cheng, B. S., L. R. King and T. R. Kinney (**1984**). "Testicle transposition in children who undergo low-pelvic or scrotal irradiation." Urology 24(5): 476-478.

Cheng, B. S., L. R. King and T. R. Kinney (**1987**). "Testicle transposition in children who undergo low-pelvic or scrotal irradiation." Urology: 39-41.

Chiarelli, A. M., L. D. Marrett and G. Darlington (**1999**). "Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada." Am J Epidemiol 150(3): 245-254.

Chow, E. J., K. L. Stratton, W. M. Leisenring, K. C. Oeffinger, C. A. Sklar, S. S. Donaldson, J. P. Ginsberg, L. B. Kenney, J. M. Levine, L. L. Robison, M. Shnorhavorian, M. Stovall, G. T. Armstrong and D. M. Green (**2016**). "Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort." Lancet Oncol 17(5): 567-576.

Ciftci, A. O., M. Bingöl-Koloğlu, M. E. Senocak, F. C. Tanyel, M. Büyükpamukçu and N. Büyükpamukçu (**2001**). "Testicular tumors in children." J Pediatr Surg 36(12): 1796-1801.

Cimadomo, D., A. Vaiarelli, S. Colamaria, E. Trabucco, C. Alviggi, R. Venturella, E. Alviggi, R. Carmelo, L. Rienzi and F. M. Ubaldi (**2018**). "Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle." Hum Reprod 33(8): 1442-1448.

Clement, S. C., A. Y. Schouten-van Meeteren, A. M. Boot, H. L. Claahsen-van der Grinten, B. Granzen, K. Sen Han, G. O. Janssens, E. M. Michiels, A. S. van Trotsenburg, W. P. Vandertop, D. G. van Vuurden, L. C. Kremer, H. N. Caron and H. M. van Santen (**2016**). "Prevalence and Risk Factors of Early Endocrine Disorders in Childhood Brain Tumor Survivors: A Nationwide, Multicenter Study." J Clin Oncol 34(36): 4362-4370.

Cobo, A., J. Garcia-Velasco, J. Domingo, A. Pellicer and J. Remohi (**2018**). "Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes." Hum Reprod 33(12): 2222-2231.

Coogan, C. L., M. J. Hejase, G. R. Wahle, R. S. Foster, R. G. Rowland, R. Bihrle and J. P. Donohue (**1996**). "Nerve sparing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer." J Urol 156(5): 1656-1658.

COSA "Fertility Preservation for AYAs Diagnosed with Cancer: Guidance for Health Professionals. Cancer Council Australia. Clinical Oncology Society of Australia. Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:AYA_cancer_fertility_preservation."

Courbiere, B., C. Decanter, S. Bringer-Deutsch, N. Rives, S. Mirallie, J. C. Pech, D. De Ziegler, F. Carre-Pigeon, P. May-Panloup, C. Sifer, V. Amice, T. Schweitzer, G. Porcu-Buisson, C. Poirot, O. French Study Group for and C. Testicular (**2013**). "Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study." Hum Reprod 28(9): 2381-2388.

Cowppli-Bony, A., Z. Uhry, L. Remontet, N. Voirin, A. V. Guizard, B. Tretarre, A. M. Bouvier, M. Colonna, N. Bossard, A. S. Woronoff and P. Grosclaude (**2017**). "Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study." Eur J Cancer Prev 26(6): 461-468.

Crawford, B. A., J. A. Spaliviero, J. M. Simpson and D. J. Handelsman (**1998**). "Testing the gonadal regression-cytoprotection hypothesis." Cancer Res 58(22): 5105-5109.

Crawshaw, M. (**2013**). "Male coping with cancer-fertility issues: putting the 'social' into biopsychosocial approaches." Reprod Biomed Online 27(3): 261-270.

Crestani, A., F. Esperto, M. Rossanese, G. Giannarini, N. Nicolai and V. Ficarra (**2017**). "Andrological complications following retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer." Minerva Urol Nefrol 69(3): 209-219.

Creux, H., P. Monnier, W. Y. Son and W. Buckett (**2018**). "Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments." J Assist Reprod Genet 35(4): 583-592.

Creux, H., P. Monnier, W. Y. Son, T. Tulandi and W. Buckett (**2017**). "Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment." Fertil Steril 107(1): 198-204.

Curaba, M., J. Poels, A. van Langendonckt, J. Donnez and C. Wyns (**2011**). "Can prepubertal human testicular tissue be cryopreserved by vitrification?" Fertil Steril 95(6): 2123 e2129-2112.

Das, M., F. Shehata, A. Moria, H. Holzer, W. Y. Son and T. Tulandi (**2011**). "Ovarian reserve, response to gonadotropins, and oocyte maturity in women with malignancy." Fertil Steril 96(1): 122-125.

Daudin, M., N. Rives, M. Walschaerts, V. Drouineaud, E. Szerman, I. Koscinski, F. Eustache, J. Saias-Magnan, A. Papaxanthos-Roche, R. Cabry-Goubet, F. Brugnon, D. Le Lannou, C. Barthelemy, J. M. Rigot, T. Freour, I. Berthaut, S. Giscard d'Estaing, F. Touati, M. C. Melin-Blocquaux, O. Blagosklonov, C. Thomas, M. Benhamed, F. Schmitt, J. M. Kunstmann, P. Thonneau and L. Bujan (**2015**). "Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS)." Fertil Steril 103(2): 478-486.e471.

de Lambert, G., C. Chargari, V. Minard-Colin, C. Haie-Meder, F. Guerin and H. Martelli (**2018**). "Testicular transposition in children undergoing brachytherapy for bladder and/or prostate rhabdomyosarcoma." J Pediatr Surg 53(7): 1428-1431.

de Michele, F., J. Poels, M. Vermeulen, J. Ambroise, D. Gruson, Y. Guiot and C. Wyns (**2018**). "Haploid Germ Cells Generated in Organotypic Culture of Testicular Tissue From Prepubertal Boys." Front Physiol 9: 1413.

de Michele, F., J. Poels, L. Weerens, C. Petit, Z. Evrard, J. Ambroise, D. Gruson and C. Wyns (**2017**). "Preserved seminiferous tubule integrity with spermatogonial survival and induction of Sertoli and Leydig cell maturation after long-term organotypic culture of prepubertal human testicular tissue." Hum Reprod 32(1): 32-45.

De Sanctis, V., A. T. Soliman, M. A. Yassin, S. Di Maio, G. Millimaggi and C. Kattamis (**2018**). "Testicular damage in children and adolescents treated for malignancy: a short review." Acta Biomed 89(3-S): 7-17.

Decanter, C., M. Cloquet, A. Dassonneville, E. D'Orazio, A. Mailliez and P. Pigny (**2018a**). "Different patterns of ovarian recovery after cancer treatment suggest various individual ovarian susceptibilities to chemotherapy." Reprod Biomed Online 36(6): 711-718.

Decanter, C., F. Morschhauser, P. Pigny, C. Lefebvre, C. Gallo and D. Dewailly (**2010**). "Anti-Mullerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results." Reprod Biomed Online 20(2): 280-285.

Decanter, C., M. Peigne, A. Mailliez, F. Morschhauser, A. Dassonneville, D. Dewailly and P. Pigny (**2014**). "Toward a better follow-up of ovarian recovery in young women after chemotherapy with a hypersensitive antimullerian hormone assay." Fertil Steril 102(2): 483-487.

Decanter, C., G. Robin, A. Mailliez, J. Sigala, F. Morschhauser, N. Ramdane, P. Devos, D. Dewailly, B. Leroy-Martin and L. Keller (**2018b**). "Prospective assessment of follicular growth and the oocyte cohort after ovarian stimulation for fertility preservation in 90 cancer patients versus 180 matched controls." Reprod Biomed Online 36(5): 543-551.

Del Mastro, L., L. Boni, A. Michelotti, T. Gamucci, N. Olmeo, S. Gori, M. Giordano, O. Garrone, P. Pronzato, C. Bighin, A. Levaggi, S. Giraudi, N. Cresti, E. Magnolfi, T. Scotto, C. Vecchio and M. Venturini (**2011**). "Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial." JAMA 306(3): 269-276.

Del Vento, F., M. Vermeulen, F. de Michele, M. G. Giudice, J. Poels, A. des Rieux and C. Wyns (**2018**). "Tissue Engineering to Improve Immature Testicular Tissue and Cell Transplantation Outcomes: One Step Closer to Fertility Restoration for Prepubertal Boys Exposed to Gonadotoxic Treatments." Int J Mol Sci 19(1).

Delic, J. I., C. Bush and M. J. Peckham (**1986**). "Protection from procarbazine-induced damage of spermatogenesis in the rat by androgen." Cancer Res 46(4 Pt 2): 1909-1914.

Demeestere, I., P. Brice, F. A. Peccatori, A. Kentos, J. Dupuis, P. Zachee, O. Casasnovas, E. Van Den Neste, J. Dechene, V. De Maertelaer, D. Bron and Y. Englert (**2016**). "No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial." J Clin Oncol 34(22): 2568-2574.

Demeestere, I., P. Brice, F. A. Peccatori, A. Kentos, I. Gaillard, P. Zachee, R. O. Casasnovas, E. Van Den Neste, J. Dechene, V. De Maertelaer, D. Bron and Y. Englert (**2013**). "Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial." J Clin Oncol 31(7): 903-909.

Demeestere, I., P. Simon, L. Dedeken, F. Moffa, S. Tsepelidis, C. Brachet, A. Delbaere,

F. Devreker and A. Ferster (**2015**). "Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood." Hum Reprod 30(9): 2107-2109.

Deo, S. V., S. Asthana, N. K. Shukla and B. K. Mohanti (**2001**). "Fertility preserving testicular transposition in patients undergoing inguino pelvic irradiation." J Surg Oncol 76(1): 70-72.

Desandes, E., B. Lacour, A. Belot, M. White-Koning, M. Velten, B. Tretarre, E. A. Sauleau, N. Maarouf, A. V. Guizard, P. Delafosse, A. Danzon, C. Cotte, S. Boutreux and L. Brugieres (**2007**). "[Cancer incidence and survival among adolescents and young adults in France (1978-1997)]." Bull Cancer 94(4): 331-337.

Desandes, E., B. Lacour and J. Clavel (**2016**). "[Cancer in adolescents and young adults in France: Epidemiology and pathways of care]." Bull Cancer 103(12): 957-965.

Deshpande, N. A., I. M. Braun and F. L. Meyer (**2015**). "Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review." Cancer 121(22): 3938-3947.

Devesa, M., F. Martinez, B. Coroleu, I. Rodriguez, C. Gonzalez and P. N. Barri (**2014**). "Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in women with cancer is as expected according to an age-specific nomogram." J Assist Reprod Genet 31(5): 583-588.

Dewailly, D., C. Y. Andersen, A. Balen, F. Broekmans, N. Dilaver, R. Fanchin, G. Griesinger, T. W. Kelsey, A. La Marca, C. Lambalk, H. Mason, S. M. Nelson, J. A. Visser, W. H. Wallace and R. A. Anderson (**2014**). "The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women." Hum Reprod Update 20(3): 370-385.

Dezellus, A., P. Barriere, M. Campone, C. Lemanski, L. Vanlemmens, L. Mignot, T. Delozier, C. Levy, C. Bendavid, M. Debled, T. Bachelot, C. Jouannaud, C. Loustalot, M. A. Mouret-Reynier, A. Gallais-Umbert, D. Masson and T. Freour (**2017**). "Prospective evaluation of serum anti-Mullerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer." Eur J Cancer 79: 72-80.

Diaz-Garcia, C., J. Domingo, J. A. Garcia-Velasco, S. Herraiz, V. Mirabet, I. Iniesta, A. Cobo, J. Remohi and A. Pellicer (**2018**). "Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study." Fertil Steril 109(3): 478-485 e472.

Diesch, T., A. Rovo, N. von der Weid, M. Faraci, M. Pillon, A. Dalissier, J. H. Dalle and P. Bader (**2017**). "Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a population-based survey." Bone Marrow Transplant 52(7): 1022-1028.

Diesch, T., N. X. von der Weid, G. Szinnai, S. Schaedelin, C. De Geyter and A. Rovo (**2016**). "Fertility preservation in pediatric and adolescent cancer patients in Switzerland: A qualitative cross-sectional survey." Cancer Epidemiol 44: 141-146.

Dillard, T., C. G. Yedinak, J. Alumkal and M. Fleseriu (**2010**). "Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes." Pituitary 13(1): 29-38.

Dillon, K. E., M. D. Sammel, M. Prewitt, J. P. Ginsberg, D. Walker, J. E. Mersereau, Y. Gosiengfiao and C. R. Gracia (**2013**). "Pretreatment antimullerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy." Fertil Steril 99(2): 477-483.

Dittrich, R., L. Lotz, A. Mueller, I. Hoffmann, D. L. Wachter, K. U. Amann, M. W. Beckmann and T. Hildebrandt (**2013**). "Oncofertility: combination of ovarian stimulation with subsequent ovarian tissue extraction on the day of oocyte retrieval." Reprod Biol Endocrinol 11: 19.

Dolmans, M. M. and C. A. Amorim (**2019**). "FERTILITY PRESERVATION: Construction and use of artificial ovaries." Reproduction 158(5): F15-F25.

Dolmans, M. M., S. Hollanders de Ouderaen, D. Demylle and C. Pirard (**2015**). "Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation before gonadotoxic treatment." J Assist Reprod Genet 32(8): 1233-1237.

Dolmans, M. M., P. Jadoul, S. Gilliaux, C. A. Amorim, V. Luyckx, J. Squifflet, J. Donnez and A. Van Langendonckt (**2013**). "A review of 15 years of ovarian tissue bank activities." J Assist Reprod Genet 30(3): 305-314.

Dolmans, M. M., M. L. Marotta, C. Pirard, J. Donnez and O. Donnez (**2014**). "Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature

oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes." J Ovarian Res 7: 80.

Domingo, J., V. Guillen, Y. Ayllon, M. Martinez, E. Munoz, A. Pellicer and J. A. Garcia-Velasco (**2012**). "Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment." Fertil Steril 97(4): 930-934.

Donnez, J. and M. M. Dolmans (**2017**). "Fertility Preservation in Women." N Engl J Med 377(17): 1657-1665.

Donnez, J., M. M. Dolmans, D. Demylle, P. Jadoul, C. Pirard, J. Squifflet, B. Martinez-Madrid and A. van Langendonckt (**2004**). "Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue." Lancet 364(9443): 1405-1410.

Donnez, J., M. M. Dolmans, C. Diaz and A. Pellicer (**2015**). "Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application." Fertil Steril 104(5): 1097-1098.

Donohue, J. P., J. A. Thornhill, R. S. Foster, R. G. Rowland and R. Bihrle (**1991**). "[Role of primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A non-seminomatous testicular tumors]." Prog Urol 1(3): 389-395.

dos Santos Silva, I., A. J. Swerdlow, C. A. Stiller and A. Reid (**1999**). "Incidence of testicular germ-cell malignancies in England and Wales: trends in children compared with adults." Int J Cancer 83(5): 630-634.

Druckenmiller, S., K. N. Goldman, P. A. Labella, M. E. Fino, A. Bazzocchi and N. Noyes (**2016**). "Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors." Obstet Gynecol 127(3): 474-480.

Durand, X., A. Flechon, T. Murez, L. Rocher, P. Camparo, N. Morel-Journel, P. H. Savoie, L. Ferretti, P. Sebe and A. Mejean (**2016**). "[CCAFU french national guidelines 2016-2018 on testicular germ cell tumors]." Prog Urol 27 Suppl 1: S147-S165.

Elgindy, E. A., D. O. El-Haieg, O. M. Khorshid, E. I. Ismail, M. Abdelgawad, H. N. Sallam and A. M. Abou-Setta (**2013**). "Gonadatrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial." Obstet Gynecol 121(1): 78-86.

Fasano, G., J. Dechène, R. Antonacci, J. Biramane, A. S. Vannin, A. Van Langendonckt, F. Devreker and I. Demeestere (**2017**). "Outcomes of immature oocytes collected from ovarian tissue for cryopreservation in adult and prepubertal patients." Reprod Biomed Online 34(6): 575-582.

Fayomi, A. P. and K. E. Orwig (**2018**). "Spermatogonial stem cells and spermatogenesis in mice, monkeys and men." Stem Cell Res 29: 207-214.

Fayomi, A. P., K. Peters, M. Sukhwani, H. Valli-Pulaski, G. Shetty, M. L. Meistrich, L. Houser, N. Robertson, V. Roberts, C. Ramsey, C. Hanna, J. D. Hennebold, I. Dobrinski and K. E. Orwig (**2019**). "Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring." Science 363(6433): 1314-1319.

Feldschuh, J., J. Brassel, N. Durso and A. Levine (**2005**). "Successful sperm storage for 28 years." Fertil Steril 84(4): 1017.

Fernbach, A., B. Lockart, C. L. Armus, L. M. Bashore, J. Levine, L. Kroon, G. Sylvain and C. Rodgers (**2014**). "Evidence-Based Recommendations for Fertility Preservation Options for Inclusion in Treatment Protocols for Pediatric and Adolescent Patients Diagnosed With Cancer." J Pediatr Oncol Nurs 31(4): 211-222.

Fiorino, C., R. Valdagni, T. Rancati and G. Sanguineti (**2009**). "Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis." Radiother Oncol 93(2): 153-167.

Font-Gonzalez, A., R. L. Mulder, E. A. Loeffen, J. Byrne, E. van Dulmen-den Broeder, M. M. van den Heuvel-Eibrink, M. M. Hudson, L. B. Kenney, J. M. Levine, W. J. Tissing, M. D. van de Wetering and L. C. Kremer (**2016**). "Fertility preservation in children, adolescents, and young adults with cancer: Quality of clinical practice guidelines and variations in recommendations." Cancer 122(14): 2216-2223.

Fortin, A., H. Azais, C. Uzan, G. Lefebvre, G. Canlorbe and C. Poirot (**2019**). "Laparoscopic ovarian tissue harvesting and orthotopic ovarian cortex grafting for fertility preservation: less is more." Fertil Steril 111(2): 408-410.

Fossa, S. D., O. Klepp and N. Norman (**1988**). "Lack of gonadal protection by medroxyprogesterone acetate-induced transient medical castration during chemotherapy for testicular cancer." Br J Urol 62(5): 449-453.

Frees, S., P. Rubenwolf, C. Ziesel, J. Faber, P. Gutjahr, A. Grossmann, J. W. Thuroff and R. Stein (**2016**). "Erectile function after treatment for rhabdomyosarcoma of prostate and bladder." J Pediatr Urol 12(6): 404 e401-404 e406.

Furuhashi, K., T. Ishikawa, H. Hashimoto, S. Yamada, S. Ogata, Y. Mizusawa, Y. Matsumoto, E. Okamoto, S. Kokeguchi and M. Shiotani (**2013**). "Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients." Andrologia 45(2): 107-110.

Garcia-Velasco, J. A., J. Domingo, A. Cobo, M. Martinez, L. Carmona and A. Pellicer (**2013**). "Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications." Fertil Steril 99(7): 1994-1999.

Garozzo, G., S. Disca, C. Fidone and P. Bonomo (**2000**). "Azoospermia in a patient with sickle cell disease treated with hydroxyurea." Haematologica 85(11): 1216-1218.

Gellert, S. E., S. E. Pors, S. G. Kristensen, A. M. Bay-Bjorn, E. Ernst and C. Yding Andersen (**2018**). "Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort." J Assist Reprod Genet 35(4): 561-570.

Gerber, B., G. von Minckwitz, H. Stehle, T. Reimer, R. Felberbaum, N. Maass, D. Fischer, H. L. Sommer, B. Conrad, O. Ortmann, T. Fehm, M. Rezai, K. Mehta, S. Loibl and I. German Breast Group (**2011**). "Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study." J Clin Oncol 29(17): 2334-2341.

Gerstl, B., E. Sullivan, S. Chong, D. Chia, H. Wand and A. Anazodo (**2018a**). "Reproductive Outcomes After a Childhood and Adolescent Young Adult Cancer Diagnosis in Female Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis." J Adolesc Young Adult Oncol.

Gerstl, B., E. Sullivan, A. Ives, C. Saunders, H. Wand and A. Anazodo (**2018b**). "Pregnancy Outcomes After a Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis." Clin Breast Cancer 18(1): e79-e88.

Gerstl, B., E. Sullivan, J. Koch, H. Wand, A. Ives, R. Mitchell, N. Hamad and A. Anazodo (**2019**). "Reproductive outcomes following a stem cell transplant for a haematological malignancy in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis." Support Care Cancer 27(12): 4451-4460.

Geue, K., D. Richter, R. Schmidt, A. Sender, F. Siedentopf, E. Brahler and Y. Stobel-Richter (**2014**). "The desire for children and fertility issues among young German cancer survivors." J Adolesc Health 54(5): 527-535.

Gilani, M. M., M. Hasanzadeh, F. Ghaemmaghami and F. Ramazanzadeh (**2007**). "Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy." Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 3(2): 79-83.

Gilbert, K., A. K. Nangia, J. M. Dupree, J. F. Smith and A. Mehta (**2018**). "Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology?" Urol Oncol 36(3): 92 e91-92 e99.

Ginsberg, J. P., C. A. Carlson, K. Lin, W. L. Hobbie, E. Wigo, X. Wu, R. L. Brinster and T. F. Kolon (**2010**). "An experimental protocol for fertility preservation in prepubertal boys recently diagnosed with cancer: a report of acceptability and safety." Hum Reprod 25(1): 37-41.

Ginsberg, J. P., Y. Li, C. A. Carlson, C. R. Gracia, W. L. Hobbie, V. A. Miller, J. Mulhall, M. Shnorhavorian, R. L. Brinster and T. F. Kolon (**2014**). "Testicular tissue cryopreservation in prepubertal male children: an analysis of parental decision-making." Pediatr Blood Cancer 61(9): 1673-1678.

Giuseppe, L., G. Attilio, D. N. Edoardo, G. Loredana, L. Cristina and L. Vincenzo (**2007**). "Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD)." Hematology 12(2): 141-147.

Goldrat, O., G. Van Den Steen, E. Gonzalez-Merino, J. Dechene, C. Gervy, A. Delbaere, F. Devreker, V. De Maertelaer and I. Demeestere (**2019**). "Letrozole-associated controlled ovarian hyperstimulation in breast cancer patients versus conventional controlled ovarian hyperstimulation in infertile patients: assessment of oocyte quality related biomarkers." Reprod Biol Endocrinol 17(1): 3.

Goodpasture, J. C., K. Bergstrom and B. H. Vickery (**1988**). "Potentiation of the gonadotoxicity of Cytoxan in the dog by adjuvant treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist." Cancer Res 48(8): 2174-2178.

Goossens, E., D. Van Saen and H. Tournaye (**2013**). "Spermatogonial stem cell preservation and transplantation: from research to clinic." Hum Reprod 28(4): 897-907.

Gosden, R. G., D. T. Baird, J. C. Wade and R. Webb (**1994**). "Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts

stored at -196 degrees C." Hum Reprod 9(4): 597-603.

Goswitz, J. J., G. Pettinato and J. C. Manivel (**1996**). "Testicular sex cord-stromal tumors in children: clinicopathologic study of sixteen children with review of the literature." Pediatr Pathol Lab Med 16(3): 451-470.

Green, D. M. (**2014a**). "The Twelfth International Conference on the long-term complications of treatment of children and adolescents with cancer." Pediatr Blood Cancer 61(10): 1719.

Green, D. M., T. Kawashima, M. Stovall, W. Leisenring, C. A. Sklar, A. C. Mertens, S. S. Donaldson, J. Byrne and L. L. Robison (**2010**). "Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." J Clin Oncol 28(2): 332-339.

Green, D. M., W. Liu, W. H. Kutteh, R. W. Ke, K. C. Shelton, C. A. Sklar, W. Chemaitilly, C. H. Pui, J. L. Klosky, S. L. Spunt, M. L. Metzger, D. Srivastava, K. K. Ness, L. L. Robison and M. M. Hudson (**2014b**). "Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study." Lancet Oncol 15(11): 1215-1223.

Green, D. M., L. Zhu, M. Wang, W. Chemaitilly, D. Srivastava, W. H. Kutteh, R. W. Ke, C. A. Sklar, C. H. Pui, L. E. Kun, R. C. Ribeiro, L. L. Robison and M. M. Hudson (**2017**). "Effect of cranial irradiation on sperm concentration of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Studydagger." Hum Reprod 32(6): 1192-1201.

Greve, T., E. Clasen-Linde, M. T. Andersen, M. K. Andersen, S. D. Sorensen, M. Rosendahl, E. Ralfkiaer and C. Y. Andersen (**2012**). "Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells." Blood 120(22): 4311-4316.

Griffiths, M. J., A. L. Winship and K. J. Hutt (**2020**). "Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility?" Hum Reprod Update 26(2): 161-173.

Grunewald, S. and A. Jank (**2015**). "New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation." J Dtsch Dermatol Ges 13(4): 277-289; quiz 290.

Grynberg, M., A. Mayeur Le Bras, L. Hesters, V. Gallot and N. Frydman (**2020**). "First birth achieved after fertility preservation using vitrification of in vitro matured oocytes in a woman with breast cancer." Ann Oncol 31(4): 541-542.

Grynberg, M., M. Poulain, S. le Parco, C. Sifer, R. Fanchin and N. Frydman (**2016**). "Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients." Hum Reprod 31(3): 623-629.

Gubbala, K., A. Laios, I. Gallos, P. Pathiraja, K. Haldar and T. Ind (**2014**). "Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis." J Ovarian Res 7: 69.

Gupta, A. A., A. Lee Chong, C. Deveault, J. Traubici, A. M. Maloney, S. Knight, A. Lorenzo and L. Allen (**2016**). "Anti-Mullerian Hormone in Female Adolescent Cancer Patients Before, During, and After Completion of Therapy: A Pilot Feasibility Study." J Pediatr Adolesc Gynecol 29(6): 599-603.

Hagen, C. P., L. Aksglaede, K. Sorensen, A. Mouritsen and A. Juul (**2011**). "Clinical use of anti-Mullerian hormone (AMH) determinations in patients with disorders of sex development: importance of sex- and age-specific reference ranges." Pediatr Endocrinol Rev 9 Suppl 1: 525-528.

Hahn, E. W., S. M. Feingold and L. Nisce (**1976**). "Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment: a progress report." Radiology 119(1): 223-225.

Hahn, E. W., S. M. Feingold, L. Simpson and M. Batata (**1982**). "Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients." Cancer 50(2): 337-340.

Haie-Meder, C., N. Mlika-Cabanne, G. Michel, E. Briot, A. Gerbaulet, C. Lhomme, J. M. Cosset, D. Sarrazin, F. Flamant and M. Hayat (**1993**). "Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation." Int J Radiat Oncol Biol Phys 25(3): 419-424.

Halpern, J. A., N. Thirumavalavan, T. P. Kohn, A. S. Patel, J. Y. Leong, R. M. Cervellione, D. J. B. Keene, E. Ibrahim, N. L. Brackett, D. J. Lamb and R. Ramasamy (**2019**). "Distribution of Semen Parameters Among Adolescent Males Undergoing Fertility Preservation in a Multicenter International Cohort." Urology 127: 119-123.

Hamano, I., S. Hatakeyama, R. Nakamura, R. Fukuhara, D. Noro, H. Seino, T. Yoneyama, Y. Hashimoto, T. Koie, Y. Yokoyama and C. Ohyama (**2018**). "Onco-testicular sperm extraction (Onco-TESE) from a single testis

with metachronous bilateral testicular cancer: a case report." Basic Clin Androl 28: 1.

Hamy, A. S., R. Porcher, C. Cuvier, S. Giacchetti, M. H. Schlageter, C. Coussieu, H. Gronier, J. P. Feugeas, N. Adoui, J. M. Lacorte, C. Poirot, M. Habdous and M. Espie (**2014**). "Ovarian reserve in breast cancer: assessment with anti-Mullerian hormone." Reprod Biomed Online 29(5): 573-580.

Hamy, A. S., R. Porcher, S. Eskenazi, C. Cuvier, S. Giacchetti, F. Coussy, H. Hocini, B. Tournant, F. Perret, S. Bonfils, P. Charveriat, J. M. Lacorte and M. Espie (**2016**). "Anti-Mullerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies." Reprod Biomed Online 32(3): 299-307.

Heidenreich, A., L. Weissbach, W. Holtl, P. Albers, S. Kliesch, K. U. Kohrmann, D. I. KP and G. German Testicular Cancer Study (**2001**). "Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis." J Urol 166(6): 2161-2165.

Hermann, B. P., M. Sukhwani, F. Winkler, J. N. Pascarella, K. A. Peters, Y. Sheng, H. Valli, M. Rodriguez, M. Ezzelarab, G. Dargo, K. Peterson, K. Masterson, C. Ramsey, T. Ward, M. Lienesch, A. Volk, D. K. Cooper, A. W. Thomson, J. E. Kiss, M. C. Penedo, G. P. Schatten, S. Mitalipov and K. E. Orwig (**2012**). "Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm." Cell Stem Cell 11(5): 715-726.

Herr, H. W., N. Bar-Chama, M. O'Sullivan and P. C. Sogani (**1998**). "Paternity in men with stage I testis tumors on surveillance." J Clin Oncol 16(2): 733-734.

Hild, S. A., M. L. Meistrich, R. P. Blye and J. R. Reel (**2001**). "Lupron depot prevention of antispermatogenic/antifertility activity of the indenopyridine, CDB-4022, in the rat." Biol Reprod 65(1): 165-172.

Ho, W. L. C., H. Bourne, D. Gook, G. Clarke, M. Kemertzis, K. Stern, F. Agresta, Y. Heloury, H. Clark, L. Orme, Y. Jayasinghe and M. R. Zacharin (**2017**). "A short report on current fertility preservation strategies for boys." Clin Endocrinol (Oxf) 87(3): 279-285.

Holm, K., K. Nysom, V. Brocks, H. Hertz, N. Jacobsen and J. Muller (**1999**). "Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood." Bone Marrow Transplant 23(3): 259-263.

Hotaling, J. M., N. A. Lopushnyan, M. Davenport, H. Christensen, E. R. Pagel, C. H. Muller and T. J. Walsh (**2013**). "Raw and test-thaw semen parameters after cryopreservation among men with newly diagnosed cancer." Fertil Steril 99(2): 464-469.

Hourvitz, A., G. M. Yerushalmi, E. Maman, H. Raanani, S. Elizur, M. Brengauz, R. Orvieto, J. Dor and D. Meirow (**2015**). "Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield." Reprod Biomed Online 31(4): 497-505.

Hovatta, O., R. Silye, T. Krausz, R. Abir, R. Margara, G. Trew, A. Lass and R. M. Winston (**1996**). "Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants." Hum Reprod 11(6): 1268-1272.

Howard, G. C. and M. Nairn (**2011**). "Management of adult testicular germ cell tumours: summary of updated SIGN guideline." Bmj 342: d2005.

Howell, S. J. and S. M. Shalet (**2005**). "Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery." J Natl Cancer Inst Monogr(34): 12-17.

Hsiao, W., S. Deveci and J. P. Mulhall (**2012**). "Outcomes of the management of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection-associated anejaculation." BJU Int 110(8): 1196-1200.

Huang, J. Y., T. Tulandi, H. Holzer, S. L. Tan and R. C. Chian (**2008**). "Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation." Fertil Steril 89(3): 567-572.

Huober-Zeeb, C., B. Lawrenz, R. M. Popovici, T. Strowitzki, A. Germeyer, P. Stute and M. von Wolff (**2011**). "Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined." Fertil Steril 95(1): 342-344.

Huyghe, E., P. Martinetti, D. Sui and L. R. Schover (**2009**). "Banking on Fatherhood: pilot studies of a computerized educational tool on sperm banking before cancer treatment." Psychooncology 18(9): 1011-1014.

Imbert, R., F. Moffa, S. Tsepelidis, P. Simon, A. Delbaere, F. Devreker, J. Dechene, A. Ferster, I. Veys, M. Fastrez, Y. Englert and I. Demeestere (**2014**). "Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve

fertility: a 12-year retrospective analysis." Hum Reprod 29(9): 1931-1940.

Jacobsen, K. D., S. Ous, H. Waehre, H. Trasti, A. E. Stenwig, H. H. Lien, N. Aass and S. D. Fossa (**1999**). "Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection." Br J Cancer 80(1-2): 249-255.

Jadoul, P., A. Guilmain, J. Squifflet, M. Luyckx, R. Votino, C. Wyns and M. M. Dolmans (**2017**). "Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases." Hum Reprod 32(5): 1046-1054.

Jahnukainen, K., J. Ehmcke, M. Hou and S. Schlatt (**2011**). "Testicular function and fertility preservation in male cancer patients." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25(2): 287-302.

Jegaden, M., A. D. Bouhnik, M. Preau, M. K. Bendiane, P. Peretti-Watel, J. Mancini and B. Courbiere (**2018**). "Fertility status perception, fertility preservation and desire to have children in cancer survivors: French VICAN survey." Future Sci OA 4(10): Fso343.

Jégou, B., J. F. Velez de la Calle and F. Bauché (**1991**). "Protective effect of medroxyprogesterone acetate plus testosterone against radiation-induced damage to the reproductive function of male rats and their offspring." Proc Natl Acad Sci U S A 88(19): 8710-8714.

Jenninga, E., L. A. Louwe, A. A. Peters, J. W. Nortier and C. G. Hilders (**2012**). "Timing of fertility preservation procedures in a cohort of female patients with cancer." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 160(2): 170-173.

Jensen, A. K., S. G. Kristensen, K. T. Macklon, J. V. Jeppesen, J. Fedder, E. Ernst and C. Y. Andersen (**2015**). "Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark." Hum Reprod 30(12): 2838-2845.

Jensen, A. K., K. T. Macklon, J. Fedder, E. Ernst, P. Humaidan and C. Y. Andersen (**2017**). "86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children." J Assist Reprod Genet 34(3): 325-336.

Johnson, D. H., R. Linde, J. D. Hainsworth, W. Vale, J. Rivier, R. Stein, J. Flexner, R. Van Welch and F. A. Greco (**1985**). "Effect of a luteinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on posttherapy fertility in male patients with lymphoma: preliminary observations." Blood 65(4): 832-836.

Johnson, L. N., K. E. Dillon, M. D. Sammel, B. L. Efymow, M. A. Mainigi, A. Dokras and C. R. Gracia (**2013**). "Response to ovarian stimulation in patients facing gonadotoxic therapy." Reprod Biomed Online 26(4): 337-344.

Jones, G., J. Hughes, N. Mahmoodi, E. Smith, J. Skull and W. Ledger (**2017a**). "What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment?" Hum Reprod Update 23(4): 433-457.

Jones, G. L., J. Hughes, N. Mahmoodi, D. Greenfield, G. Brauten-Smith, J. Skull, J. Gath, D. Yeomanson, E. Baskind, J. A. Snowden, R. M. Jacques, G. Velikova, K. Collins, D. Stark, R. Phillips, S. Lane and H. L. Bekker (**2017b**). "Observational study of the development and evaluation of a fertility preservation patient decision aid for teenage and adult women diagnosed with cancer: the Cancer, Fertility and Me research protocol." BMJ Open 7(3): e013219.

Kamischke, A., H. Jurgens, L. Hertle, W. E. Berdel and E. Nieschlag (**2004**). "Cryopreservation of sperm from adolescents and adults with malignancies." J Androl 25(4): 586-592.

Kamischke, A., M. Kuhlmann, G. F. Weinbauer, M. Luetjens, C. H. Yeung, H. L. Kronholz and E. Nieschlag (**2003**). "Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH: a controlled trial in a male nonhuman primate (Macaca fascicularis)." J Endocrinol 179(2): 183-194.

Kanatsu-Shinohara, M., H. Miki, K. Inoue, N. Ogonuki, S. Toyokuni, A. Ogura and T. Shinohara (**2005**). "Germline niche transplantation restores fertility in infertile mice." Hum Reprod 20(9): 2376-2382.

Kangasniemi, M., I. Huhtaniemi and M. L. Meistrich (**1996**). "Failure of spermatogenesis to recover despite the presence of a spermatogonia in the irradiated LBNF1 rat." Biol Reprod 54(6): 1200-1208.

Kangasniemi, M., G. Wilson, N. Parchuri, I. Huhtaniemi and M. L. Meistrich (**1995**). "Rapid protection of rat spermatogenic stem cells against procarbazine by treatment with a gonadotropin-releasing hormone antagonist (Nal-Glu) and an antiandrogen (flutamide)." Endocrinology 136(7): 2881-2888.

Karimi-Zarchi, M., M. Forat-Yazdi, M. R. Vafaeenasab, M. Nakhaie-Moghadam, A.

Miratashi-Yazdi, S. Teimoori and A. Dehghani-Tafti (**2014**). "Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide." Eur J Gynaecol Oncol 35(1): 59-61.

Kedem, A., A. Aelion-Brauer, P. Guo, D. Wen, B. S. Ding, R. Lis, D. Cheng, V. M. Sandler, S. Rafii and Z. Rosenwaks (**2017**). "Activated ovarian endothelial cells promote early follicular development and survival." J Ovarian Res 10(1): 64.

Kelsey, T. W., R. A. Anderson, P. Wright, S. M. Nelson and W. H. Wallace (**2012**). "Data-driven assessment of the human ovarian reserve." Mol Hum Reprod 18(2): 79-87.

Kenney, L. B., Z. Antal, J. P. Ginsberg, B. S. Hoppe, S. L. Bober, R. N. Yu, L. S. Constine, H. M. van Santen, R. Skinner and D. M. Green (**2018**). "Improving Male Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: Progress and Future Directions for Survivorship Research." J Clin Oncol 36(21): 2160-2168.

Kenney, L. B., L. E. Cohen, M. Shnorhavorian, M. L. Metzger, B. Lockart, N. Hijiya, E. Duffey-Lind, L. Constine, D. Green and L. Meacham (**2012**). "Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group." J Clin Oncol 30(27): 3408-3416.

Keros, V., K. Hultenby, B. Borgstrom, M. Fridstrom, K. Jahnukainen and O. Hovatta (**2007**). "Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment." Hum Reprod 22(5): 1384-1395.

Keros, V., B. Rosenlund, K. Hultenby, L. Aghajanova, L. Levkov and O. Hovatta (**2005**). "Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants." Hum Reprod 20(6): 1676-1687.

Khaksar, S. J., R. W. Laing and S. E. Langley (**2005**). "Fertility after prostate brachytherapy." BJU Int 96(6): 915.

Kliesch, S., H. M. Behre, H. Jurgens and E. Nieschlag (**1996**). "Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies." Med Pediatr Oncol 26(1): 20-27.

Kliesch, S., A. Kamischke, T. G. Cooper and E. Nieschlag (**2010**). Cryopreservation of Human Spermatozoa. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. E. Nieschlag, H. M. Behre and S. Nieschlag. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg**:** 505-520.

Klosky, J. L., V. Lehmann, J. S. Flynn, Y. Su, H. Zhang, K. M. Russell, L. A. M. Schenck and L. R. Schover (**2018**). "Patient factors associated with sperm cryopreservation among at-risk adolescents newly diagnosed with cancer." Cancer 124(17): 3567-3575.

Klosky, J. L., J. L. Simmons, K. M. Russell, R. H. Foster, G. M. Sabbatini, K. E. Canavera, J. R. Hodges, L. R. Schover and M. J. McDermott (**2015**). "Fertility as a priority among at-risk adolescent males newly diagnosed with cancer and their parents." Support Care Cancer 23(2): 333-341.

Komeya, M., K. Hayashi, H. Nakamura, H. Yamanaka, H. Sanjo, K. Kojima, T. Sato, M. Yao, H. Kimura, T. Fujii and T. Ogawa (**2017**). "Pumpless microfluidic system driven by hydrostatic pressure induces and maintains mouse spermatogenesis in vitro." Sci Rep 7(1): 15459.

Kong, B. Y., S. Immaneni, A. S. Paller and S. Xu (**2017**). "Potential impact of biologics and emerging therapies for psoriasis and atopic dermatitis on future fertility: Reassurance to patients but more data are needed." J Am Acad Dermatol 77(4): 758-763.

Krawczuk-Rybak, M., E. Leszczynska, M. Poznanska, B. Zelazowska-Rutkowska and J. Wysocka (**2013**). "The progressive reduction in the ovarian reserve in young women after anticancer treatment." Horm Metab Res 45(11): 813-819.

Kreuser, E. D., W. D. Hetzel, R. Hautmann and E. F. Pfeiffer (**1990**). "Reproductive toxicity with and without LHRHA administration during adjuvant chemotherapy in patients with germ cell tumors." Horm Metab Res 22(9): 494-498.

Kuang, Y., Q. Chen, Q. Hong, Q. Lyu, A. Ai, Y. Fu and Z. Shoham (**2014**). "Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol)." Reprod Biomed Online 29(6): 684-691.

Kuroda, S., T. Kondo, K. Mori, K. Yasuda, T. Asai, H. Sanjo, H. Yakanaka, T. Takeshima, T. Kawahara, Y. Kato, Y. Miyoshi, H. Uemura, A. Iwasaki and Y. Yumura (**2018**). "Successful onco-testicular sperm extraction from a testicular cancer patient with a single testis and azoospermia." Clin Exp Reprod Med 45(1): 44-47.

Kvist, K., J. Thorup, A. G. Byskov, P. E. Hoyer, K. Mollgard and C. Yding Andersen (**2006**). "Cryopreservation of intact testicular tissue

from boys with cryptorchidism." Hum Reprod 21(2): 484-491.

Lacour, B. and J. Clavel (**2014**). "[Epidemiological aspects of childhood cancer]." Rev Prat 64(9): 1264-1269.

Lambertini, M., L. Boni, A. Michelotti, T. Gamucci, T. Scotto, S. Gori, M. Giordano, O. Garrone, A. Levaggi, F. Poggio, S. Giraudi, C. Bighin, C. Vecchio, M. R. Sertoli, P. Pronzato, L. Del Mastro and G. I. M. S. Group (**2015**). "Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial." JAMA 314(24): 2632-2640.

Lambertini, M., L. Del Mastro, M. C. Pescio, C. Y. Andersen, H. A. Azim, Jr., F. A. Peccatori, M. Costa, A. Revelli, F. Salvagno, A. Gennari, F. M. Ubaldi, G. B. La Sala, C. De Stefano, W. H. Wallace, A. H. Partridge and P. Anserini (**2016**). "Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting." BMC Med 14: 1.

Lambertini, M., V. Fontana, C. Massarotti, F. Poggio, C. Dellepiane, G. Iacono, A. Abate, L. Miglietta, C. Ferreccio, M. C. Pescio, B. Conte, E. Blondeaux, C. Bighin, A. D'Alonzo, M. Vaglica, E. Zanardi, F. Boccardo, A. Ballestrero, P. Anserini and L. Del Mastro (**2018a**). "Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PREgnancy and FERtility (PREFER) study." Breast 41: 51-56.

Lambertini, M., H. C. F. Moore, R. C. F. Leonard, S. Loibl, P. Munster, M. Bruzzone, L. Boni, J. M. Unger, R. A. Anderson, K. Mehta, S. Minton, F. Poggio, K. S. Albain, D. J. A. Adamson, B. Gerber, A. Cripps, G. Bertelli, S. Seiler, M. Ceppi, A. H. Partridge and L. Del Mastro (**2018b**). "Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data." J Clin Oncol 36(19): 1981-1990.

Larsen, E. C., J. Muller, K. Schmiegelow, C. Rechnitzer and A. N. Andersen (**2003**). "Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer." J Clin Endocrinol Metab 88(11): 5307-5314.

Larsen, E. C., K. Schmiegelow, C. Rechnitzer, A. Loft, J. Muller and A. N. Andersen (**2004**). "Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors." Acta Obstet Gynecol Scand 83(1): 96-102.

Laughton, S. J., T. E. Merchant, C. A. Sklar, L. E. Kun, M. Fouladi, A. Broniscer, E. B. Morris, R. P. Sanders, M. J. Krasin, J. Shelso, Z. Xiong, D. Wallace and A. Gajjar (**2008**). "Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial." J Clin Oncol 26(7): 1112-1118.

Laverdure, N., S. G. d'Estaing and P. Marec-Berard (**2012**). "[Semen cryopreservation in adolescent with cancer: at which age can it be proposed?]." Bull Cancer 99(10): 935-941.

Lawrenz, B., M. Henes, E. Neunhoeffer, T. Fehm, P. Lang and C. P. Schwarze (**2011**). "Fertility preservation in girls and adolescents before chemotherapy and radiation - review of the literature." Klin Padiatr 223(3): 126-130.

Lawrenz, B., J. Jauckus, M. Kupka, T. Strowitzki and M. von Wolff (**2010**). "Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases." Fertil Steril 94(7): 2871-2873.

Le Guyader-Peyrou, S., A. Belot, M. Maynadie, F. Binder-Foucard, L. Remontet, X. Troussard, N. Bossard and A. Monnereau (**2016**). "Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies." Rev Epidemiol Sante Publique 64(2): 103-112.

Lee, S., S. Ozkavukcu, E. Heytens, F. Moy and K. Oktay (**2010**). "Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer." J Clin Oncol 28(31): 4683-4686.

Lee, S. J., L. R. Schover, A. H. Partridge, P. Patrizio, W. H. Wallace, K. Hagerty, L. N. Beck, L. V. Brennan and K. Oktay (**2006**). "American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients." J Clin Oncol 24(18): 2917-2931.

Leiter, E. and H. Brendler (**1967**). "Loss of ejaculation following bilateral retroperitoneal lymphadenectomy." J Urol 98(3): 375-378.

Leonard, R. C. F., D. J. A. Adamson, G. Bertelli, J. Mansi, A. Yellowlees, J. Dunlop, G. A. Thomas, R. E. Coleman, R. A. Anderson, G. Anglo Celtic Collaborative Oncology and T. National Cancer Research Institute (**2017**). "GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial." Ann Oncol 28(8): 1811-1816.

Letourneau, J. M., N. Sinha, K. Wald, E. Harris, M. Quinn, T. Imbar, E. Mok-Lin, A. J. Chien and M. Rosen (**2017**). "Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer." Hum Reprod 32(10): 2123-2129.

Letourneau, J. M., J. F. Smith, E. E. Ebbel, A. Craig, P. P. Katz, M. I. Cedars and M. P. Rosen (**2012**). "Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer." Cancer 118(18): 4579-4588.

Levine, J., A. Canada and C. J. Stern (**2010**). "Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer." J Clin Oncol 28(32): 4831-4841.

Levine, J. M., J. A. Whitton, J. P. Ginsberg, D. M. Green, W. M. Leisenring, M. Stovall, L. L. Robison, G. T. Armstrong and C. A. Sklar (**2018**). "Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study." Cancer 124(5): 1044-1052.

Lewis, R. W., K. J. Dowling and A. V. Schally (**1985**). "D-Tryptophan-6 analog of luteinizing hormone-releasing hormone as a protective agent against testicular damage caused by cyclophosphamide in baboons." Proc Natl Acad Sci U S A 82(9): 2975-2979.

Liguori, G., C. Trombetta, S. Bucci, S. Benvenuto, A. Amodeo, G. Ocello and E. Belgrano (**2008**). "Semen quality before and after orchiectomy in men with testicular cancer." Arch Ital Urol Androl 80(3): 99-102.

Liu, Z., Y. H. Nie, C. C. Zhang, Y. J. Cai, Y. Wang, H. P. Lu, Y. Z. Li, C. Cheng, Z. L. Qiu and Q. Sun (**2016**). "Generation of macaques with sperm derived from juvenile monkey testicular xenografts." Cell Res 26(1): 139-142.

Logan, S., J. Perz, J. Ussher, M. Peate and A. Anazodo (**2018**). "Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review." Psychooncology 27(3): 748-756.

Loren, A. W., P. B. Mangu, L. N. Beck, L. Brennan, A. J. Magdalinski, A. H. Partridge, G. Quinn, W. H. Wallace and K. Oktay (**2013**). "Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update." J Clin Oncol 31(19): 2500-2510.

Lorenzi, E., M. Simonelli and A. Santoro (**2016**). "Infertility risk and teratogenicity of molecularly targeted anticancer therapy: A challenging issue." Crit Rev Oncol Hematol 107: 1-13.

Lotz, L., R. Dittrich, I. Hoffmann and M. W. Beckmann (**2019**). "Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy." Clin Med Insights Reprod Health 13: 1179558119867357.

Louwe, L. A., A. M. Stiggelbout, A. Overbeek, C. Hilders, M. H. van den Berg, E. Wendel, E. van Dulmen-den Broeder and M. M. Ter Kuile (**2018**). "Factors associated with frequency of discussion of or referral for counselling about fertility issues in female cancer patients." Eur J Cancer Care (Engl) 27(1).

Lujan, S., D. Guzman-Ordaz, R. Rogel, E. Broseta, A. Pellicer and F. Boronat (**2016**). "ONCO-TESE: Obtaining spermatozoa after radical orchiectomy for testicular tumour and azoospermia." Actas Urol Esp 40(1): 64-67.

Luke, B., M. B. Brown, L. G. Spector, J. E. Stern, Y. R. Smith, M. Williams, L. Koch and M. J. Schymura (**2016**). "Embryo banking among women diagnosed with cancer: a pilot population-based study in New York, Texas, and Illinois." J Assist Reprod Genet 33(5): 667-674.

Macklon, K. T., E. Ernst, A. N. Andersen and C. Y. Andersen (**2014**). "Cryobanking of human ovarian tissue: Do women still want their tissue stored beyond 5 years?" Reprod Biomed Online 29(4): 452-456.

Maltaris, T., H. Koelbl, R. Seufert, F. Kiesewetter, M. W. Beckmann, A. Mueller and R. Dittrich (**2006**). "Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors." Asian J Androl 8(5): 515-533.

Manabe, F., H. Takeshima and H. Akaza (**1997**). "Protecting spermatogenesis from damage induced by doxorubicin using the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprorelin: an image analysis study of a rat experimental model." Cancer 79(5): 1014-1021.

Martinez, G., M. Walschaerts, M. Le Mitouard, R. Borye, C. Thomas, J. Auger, I. Berthaut, F. Brugnon, M. Daudin, N. Moinard, C. Ravel, J. Saias, E. Szerman, N. Rives, S. Hennebicq and L. Bujan (**2017**). "Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network." Fertil Steril 107(2): 341-350 e345.

Masala, A., R. Faedda, S. Alagna, A. Satta, G. Chiarelli, P. P. Rovasio, R. Ivaldi, M. S. Taras, E. Lai and E. Bartoli (**1997**). "Use of

testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia." Ann Intern Med 126(4): 292-295.

Masliukaite, I., J. M. Hagen, K. Jahnukainen, J. B. Stukenborg, S. Repping, F. van der Veen, M. van Wely and A. M. van Pelt (**2016**). "Establishing reference values for age-related spermatogonial quantity in prepubertal human testes: a systematic review and meta-analysis." Fertil Steril 106(7): 1652-1657.e1652.

Matthews, S. J., H. Picton, E. Ernst and C. Y. Andersen (**2018**). "Successful pregnancy in a woman previously suffering from beta-thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty." Minerva Ginecol 70(4): 432-435.

Mazeron, R., P. Maroun, K. Cao, R. Mbagui, A. Slocker-Escarpa, C. Chargari and C. Haie-Meder (**2015**). "[Impact of radiotherapy on female fertility]." Bull Cancer 102(5): 470-476.

Medrano, J. V., T. Vilanova-Perez, V. Fornes-Ferrer, A. Navarro-Gomezlechon, M. L. Martinez-Triguero, S. Garcia, J. Gomez-Chacon, I. Povo, A. Pellicer, M. M. Andres and E. Novella-Maestre (**2018**). "Influence of temperature, serum, and gonadotropin supplementation in short- and long-term organotypic culture of human immature testicular tissue." Fertil Steril 110(6): 1045-1057.e1043.

Mehta, A. and M. Sigman (**2015**). "Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation." Fertil Steril 104(5): 1074-1081.

Meirow, D., M. Baum, R. Yaron, J. Levron, I. Hardan, E. Schiff, A. Nagler, D. B. Yehuda, H. Raanani, A. Hourvitz and J. Dor (**2007**). "Ovarian tissue cryopreservation in hematologic malignancy: ten years' experience." Leuk Lymphoma 48(8): 1569-1576.

Meirow, D., H. Ra'anani, M. Shapira, M. Brenghausen, S. Derech Chaim, S. Aviel-Ronen, N. Amariglio, E. Schiff, R. Orvieto and J. Dor (**2016**). "Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria." Fertil Steril 106(2): 467-474.

Meirow, D., H. Raanani, E. Maman, S. Paluch-Shimon, M. Shapira, Y. Cohen, I. Kuchuk, A. Hourvitz, J. Levron, M. Mozer-Mendel, M. Brengauz, H. Biderman, D. Manela, R. Catane, J. Dor, R. Orvieto and B. Kaufman (**2014**). "Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies." Fertil Steril 102(2): 488-495.e483.

Meistrich, M. L., G. Wilson, M. Kangasniemi and I. Huhtaniemi (**2000**). "Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment: stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation." J Androl 21(3): 464-469.

Menon, S., N. Rives, N. Mousset-Simeon, L. Sibert, J. P. Vannier, S. Mazurier, L. Masse, V. Duchesne and B. Mace (**2009**). "Fertility preservation in adolescent males: experience over 22 years at Rouen University Hospital." Hum Reprod 24(1): 37-44.

Merchant, T. E., H. M. Conklin, S. Wu, R. H. Lustig and X. Xiong (**2009**). "Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits." J Clin Oncol 27(22): 3691-3697.

Metcalfe, P. D., H. Farivar-Mohseni, W. Farhat, G. McLorie, A. Khoury and D. J. Bagli (**2003**). "Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery." J Urol 170(6 Pt 1): 2412-2415; discussion 2415-2416.

Metzger, M. L., L. R. Meacham, B. Patterson, J. S. Casillas, L. S. Constine, N. Hijiya, L. B. Kenney, M. Leonard, B. A. Lockart, W. Likes and D. M. Green (**2013**). "Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications." J Clin Oncol 31(9): 1239-1247.

Micu, M. C., R. Micu, S. Surd, M. Girlovanu, S. D. Bolboaca and M. Ostensen (**2014**). "TNF-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment." Rheumatology (Oxford) 53(7): 1250-1255.

Miyoshi, Y., T. Yorifuji, R. Horikawa, I. Takahashi, K. Nagasaki, H. Ishiguro, I. Fujiwara, J. Ito, M. Oba, H. Kawamoto, H. Fujisaki, M. Kato, C. Shimizu, T. Kato, K. Matsumoto, H. Sago, T. Takimoto, H. Okada, N. Suzuki, S. Yokoya, T. Ogata and K. Ozono (**2016**). "Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists." Clin Pediatr Endocrinol 25(2): 45-57.

Moawad, N. S., E. Santamaria, A. Rhoton-Vlasak and J. L. Lightsey (**2017**). "Laparoscopic Ovarian Transposition Before

Pelvic Cancer Treatment: Ovarian Function and Fertility Preservation." J Minim Invasive Gynecol 24(1): 28-35.

Moody, J. A., K. Ahmed, T. Yap, S. Minhas and M. Shabbir (**2019**). "Fertility managment in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway." BJU Int 123(1): 160-172.

Moore, H. C., J. M. Unger, K. A. Phillips, F. Boyle, E. Hitre, D. Porter, P. A. Francis, L. J. Goldstein, H. L. Gomez, C. S. Vallejos, A. H. Partridge, S. R. Dakhil, A. A. Garcia, J. Gralow, J. M. Lombard, J. F. Forbes, S. Martino, W. E. Barlow, C. J. Fabian, L. Minasian, F. L. Meyskens, Jr., R. D. Gelber, G. N. Hortobagyi and K. S. Albain (**2015**). "Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy." N Engl J Med 372(10): 923-932.

Morgan, S., R. A. Anderson, C. Gourley, W. H. Wallace and N. Spears (**2012**). "How do chemotherapeutic agents damage the ovary?" Hum Reprod Update 18(5): 525-535.

Morris, I. D. and S. M. Shalet (**1990**). "Protection of gonadal function from cytotoxic chemotherapy and irradiation." Baillieres Clin Endocrinol Metab 4(1): 97-118.

Morse, H., M. Elfving, A. Lindgren, P. Wolner-Hanssen, C. Y. Andersen and I. Ora (**2013**). "Acute onset of ovarian dysfunction in young females after start of cancer treatment." Pediatr Blood Cancer 60(4): 676-681.

Moss, J. L., A. W. Choi, M. K. Fitzgerald Keeter and R. E. Brannigan (**2016**). "Male adolescent fertility preservation." Fertil Steril 105(2): 267-273.

Mossa, B., M. Schimberni, L. Di Benedetto and S. Mossa (**2015**). "Ovarian transposition in young women and fertility sparing." Eur Rev Med Pharmacol Sci 19(18): 3418-3425.

Mulder, C. L., L. A. E. Catsburg, Y. Zheng, C. M. de Winter-Korver, S. K. M. van Daalen, M. van Wely, S. Pals, S. Repping and A. M. M. van Pelt (**2018**). "Long-term health in recipients of transplanted in vitro propagated spermatogonial stem cells." Hum Reprod 33(1): 81-90.

Munoz, M., A. Santaballa, M. A. Segui, C. Beato, S. de la Cruz, J. Espinosa, P. J. Fonseca, J. Perez, T. Quintanar and A. Blasco (**2016**). "SEOM Clinical Guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients (2016)." Clin Transl Oncol 18(12): 1229-1236.

Munster, P. N., A. P. Moore, R. Ismail-Khan, C. E. Cox, M. Lacevic, M. Gross-King, P. Xu, W. B. Carter and S. E. Minton (**2012**). "Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer." J Clin Oncol 30(5): 533-538.

Muteshi, C., T. Child, E. Ohuma and M. Fatum (**2018**). "Ovarian response and follow-up outcomes in women diagnosed with cancer having fertility preservation: Comparison of random start and early follicular phase stimulation - cohort study." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 230: 10-14.

Mydlo, J. H. and B. Lebed (**2004**). "Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men?" Scand J Urol Nephrol 38(3): 221-224.

Newton, H., Y. Aubard, A. Rutherford, V. Sharma and R. Gosden (**1996**). "Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue." Hum Reprod 11(7): 1487-1491.

NICE (**2013**). "Fertility: Assessment and Treatment for People With Fertility Problems." London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence.

Nistal, M. and R. Paniagua (**1984**). "Occurrence of primary spermatocytes in the infant and child testis." Andrologia 16(6): 532-536.

Nonomura, M., K. Okada, S. Hida and O. Yoshida (**1991**). "Does a gonadotropin-releasing hormone analogue prevent cisplatin-induced spermatogenic impairment? An experimental study in the mouse." Urol Res 19(2): 135-140.

Nonomura, N., K. Nishimura, N. Takaha, H. Inoue, T. Nomoto, Y. Mizutani, M. Nakao, A. Okuyama and T. Miki (**2002**). "Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer after chemotherapy." Int J Urol 9(10): 539-544.

Nseyo, U. O., R. P. Huben, S. S. Klioze and J. E. Pontes (**1985**). "Protection of germinal epithelium with luteinizing hormone-releasing hormone analogue." J Urol 134(1): 187-190.

NVOG (**2007**). "Guidelines for cryopreservation of ovarian tissue " Utrecht, the Netherlands: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

Ogawa, T., I. Dobrinski, M. R. Avarbock and R. L. Brinster (**2000**). "Transplantation of male

germ line stem cells restores fertility in infertile mice." Nat Med 6(1): 29-34.

Ohta, H. and T. Wakayama (**2005**). "Generation of normal progeny by intracytoplasmic sperm injection following grafting of testicular tissue from cloned mice that died postnatally." Biol Reprod 73(3): 390-395.

Oktay, K., E. Buyuk, O. Davis, I. Yermakova, L. Veeck and Z. Rosenwaks (**2003**). "Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen." Hum Reprod 18(1): 90-95.

Oktay, K., E. Buyuk, N. Libertella, M. Akar and Z. Rosenwaks (**2005**). "Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation." J Clin Oncol 23(19): 4347-4353.

Oktay, K., B. E. Harvey, A. H. Partridge, G. P. Quinn, J. Reinecke, H. S. Taylor, W. H. Wallace, E. T. Wang and A. W. Loren (**2018**). "Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update." J Clin Oncol 36(19): 1994-2001.

Oktay, K., A. Hourvitz, G. Sahin, O. Oktem, B. Safro, A. Cil and H. Bang (**2006**). "Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy." J Clin Endocrinol Metab 91(10): 3885-3890.

Oktay, K. and G. Karlikaya (**2000**). "Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue." N Engl J Med 342(25): 1919.

Oktay, K., K. Rodriguez-Wallberg and P. Munster (**2015**). "Ovarian protection during adjuvant chemotherapy." N Engl J Med 372(23): 2268-2269.

Oktay, K., I. Turkcuoglu and K. A. Rodriguez-Wallberg (**2010**). "GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation." Reprod Biomed Online 20(6): 783-788.

Overbeek, A., M. H. van den Berg, F. E. van Leeuwen, G. J. Kaspers, C. B. Lambalk and E. van Dulmen-den Broeder (**2017**). "Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review." Cancer Treat Rev 53: 10-24.

Pacheco, F. and K. Oktay (**2017**). "Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis." Reprod Sci 24(8): 1111-1120.

Palermo, G., H. Joris, P. Devroey and A. C. Van Steirteghem (**1992**). "Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte." Lancet 340(8810): 17-18.

Paoli, D., F. Rizzo, G. Fiore, F. Pallotti, A. Pulsoni, G. Annechini, F. Lombardo, A. Lenzi and L. Gandini (**2016**). "Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens." Hum Reprod 31(2): 263-272.

Parchuri, N., G. Wilson and M. L. Meistrich (**1993**). "Protection by gonadal steroid hormones against procarbazine-induced damage to spermatogenic function in LBNF1 hybrid rats." J Androl 14(4): 257-266.

Pearce, S., Z. Steinberg and S. Eggener (**2013**). "Critical evaluation of modified templates and current trends in retroperitoneal lymph node dissection." Curr Urol Rep 14(5): 511-517.

Perdrix, A., M. Saint-Ghislain, M. Degremont, M. David, Z. Khaznadar, A. Loeb, M. Leheurteur, F. Di Fiore and F. Clatot (**2017**). "Influence of adjuvant chemotherapy on anti-Mullerian hormone in women below 35 years treated for early breast cancer." Reprod Biomed Online 35(4): 468-474.

Pereira, N., K. Hancock, C. N. Cordeiro, J. P. Lekovich, G. L. Schattman and Z. Rosenwaks (**2016**). "Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytesdagger." Gynecol Endocrinol 32(10): 823-826.

Perrard, M. H., N. Sereni, C. Schluth-Bolard, A. Blondet, D. E. SG, I. Plotton, N. Morel-Journel, H. Lejeune, L. David and P. Durand (**2016**). "Complete Human and Rat Ex Vivo Spermatogenesis from Fresh or Frozen Testicular Tissue." Biol Reprod 95(4): 89.

Petersen, P. M., N. E. Skakkebaek and A. Giwercman (**1998**). "Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects." Apmis 106(1): 24-34; discussion 34-26.

Pfitzer, C., H. Orawa, M. Balcerek, T. Langer, U. Dirksen, P. Keslova, N. Zubarovskaya, F. R.

Schuster, A. Jarisch, G. Strauss and A. Borgmann-Staudt (**2015**). "Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study." J Cancer Res Clin Oncol 141(1): 135-142.

Picton, H. M., C. Wyns, R. A. Anderson, E. Goossens, K. Jahnukainen, S. Kliesch, R. T. Mitchell, G. Pennings, N. Rives, H. Tournaye, A. M. van Pelt, U. Eichenlaub-Ritter, S. Schlatt and E. T. F. O. F. P. I. S. Diseases (**2015**). "A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys." Hum Reprod 30(11): 2463-2475.

Pietzak, E. J., 3rd, G. E. Tasian, S. K. Tasian, R. L. Brinster, C. Carlson, J. P. Ginsberg and T. F. Kolon (**2015**). "Histology of Testicular Biopsies Obtained for Experimental Fertility Preservation Protocol in Boys with Cancer." J Urol 194(5): 1420-1424.

Poels, J., A. Van Langendonckt, M. C. Many, F. X. Wese and C. Wyns (**2013**). "Vitrification preserves proliferation capacity in human spermatogonia." Hum Reprod 28(3): 578-589.

Poganitsch-Korhonen, M., I. Masliukaite, M. Nurmio, P. Lahteenmaki, M. van Wely, A. M. M. van Pelt, K. Jahnukainen and J. B. Stukenborg (**2017**). "Decreased spermatogonial quantity in prepubertal boys with leukaemia treated with alkylating agents." Leukemia 31(6): 1460-1463.

Poirot, C., L. Brugieres, K. Yakouben, M. Prades-Borio, F. Marzouk, G. de Lambert, H. Pacquement, F. Bernaudin, B. Neven, A. Paye-Jaouen, C. Pondarre, N. Dhedin, V. Drouineaud, C. Chalas, H. Martelli, J. Michon, V. Minard, H. Lezeau, F. Doz, S. Sarnacki, P. Philippe-Chomette, C. Dufour, V. Laurence, A. Baruchel, J. P. Wolf, N. Boissel, D. Valteau-Couanet and J. H. Dalle (**2019a**). "Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center." Acta Obstet Gynecol Scand 98(5): 630-637.

Poirot, C., A. Fortin, N. Dhedin, P. Brice, G. Socie, J. M. Lacorte, J. P. Akakpo, C. Genestie, J. P. Vernant, T. Leblanc, J. Gabarre, A. Delmer, Y. Badachi, V. Drouineaud, C. Chalas, S. Egels, P. Touraine, M. Dommergues, G. Lebegue, J. P. Wolf, F. Capron, G. Lefebvre and N. Boissel (**2019b**). "Post-transplant outcome of ovarian tissue cryopreserved after chemotherapy in hematologic malignancies." Haematologica 104(8): e360-e363.

Poirot, C., A. Fortin, J. M. Lacorte, J. P. Akakpo, C. Genestie, J. P. Vernant, P. Brice, P. Morice, T. Leblanc, J. Gabarre, A. Delmer, Y. Badachi, V. Drouineaud, S. Gouy, C. Chalas, S. Egels, N. Dhedin, P. Touraine, M. Dommergues, G. Lebegue, J. P. Wolf, F. Capron, G. Lefebvre, N. Boissel and C. A. C. Group (**2019c**). "Impact of cancer chemotherapy before ovarian cortex cryopreservation on ovarian tissue transplantation." Hum Reprod 34(6): 1083-1094.

Poirot, C., M. C. Vacher-Lavenu, P. Helardot, J. Guibert, L. Brugieres and P. Jouannet (**2002**). "Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility." Hum Reprod 17(6): 1447-1452.

Poirot, C. J., H. Martelli, C. Genestie, J. L. Golmard, D. Valteau-Couanet, P. Helardot, H. Pacquement, F. Sauvat, M. D. Tabone, P. Philippe-Chomette, H. Esperou, A. Baruchel and L. Brugieres (**2007**). "Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer." Pediatr Blood Cancer 49(1): 74-78.

Pors, S. E., M. Ramlose, D. Nikiforov, K. Lundsgaard, J. Cheng, C. Y. Andersen and S. G. Kristensen (**2019**). "Initial steps in reconstruction of the human ovary: survival of pre-antral stage follicles in a decellularized human ovarian scaffold." Hum Reprod 34(8): 1523-1535.

Portela, J. M. D., C. M. de Winter-Korver, S. K. M. van Daalen, A. Meissner, A. A. de Melker, S. Repping and A. M. M. van Pelt (**2019a**). "Assessment of fresh and cryopreserved testicular tissues from (pre)pubertal boys during organ culture as a strategy for in vitro spermatogenesis." Hum Reprod 34(12): 2443-2455.

Portela, J. M. D., C. L. Mulder, S. K. M. van Daalen, C. M. de Winter-Korver, J. B. Stukenborg, S. Repping and A. M. M. van Pelt (**2019b**). "Strains matter: Success of murine in vitro spermatogenesis is dependent on genetic background." Dev Biol 456(1): 25-30.

Post, C. M., A. Jain, C. Degnin, Y. Chen, M. Craycraft, A. Y. Hung, J. J. Jaboin, C. R. Thomas, Jr. and T. Mitin (**2018**). "Current Practice Patterns Surrounding Fertility Concerns in Stage I Seminoma Patients: Survey of United States Radiation Oncologists." J Adolesc Young Adult Oncol 7(3): 292-297.

Prasath, E. B., M. L. Chan, W. H. Wong, C. J. Lim, M. D. Tharmalingam, M. Hendricks, S. F. Loh and Y. N. Chia (**2014**). "First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient." Hum Reprod 29(2): 276-278.

Preaubert, L., M. Pibarot and B. Courbiere (**2016**). "Can we improve referrals for fertility preservation? Evolution of practices after the creation of a fertility network." Future Oncol 12(19): 2175-2177.

Pretalli, J. B., S. Frontczak Franck, L. Pazart, C. Roux and C. Amiot (**2019**). "Development of Ovarian Tissue Autograft to Restore Ovarian Function: Protocol for a French Multicenter Cohort Study." JMIR Res Protoc 8(9): e12944.

Purdy, J. A., R. D. Stiteler, G. P. Glasgow and W. B. Mill (**1975**). "Gonadal shield." Radiology 117(1): 226.

Quinn, G. P., C. Knapp, D. Murphy, K. Sawczyn and L. Sender (**2012**). "Congruence of reproductive concerns among adolescents with cancer and parents: pilot testing an adapted instrument." Pediatrics 129(4): e930-936.

Radicioni, A. F., A. Anzuini, E. De Marco, I. Nofroni, V. D. Castracane and A. Lenzi (**2005**). "Changes in serum inhibin B during normal male puberty." Eur J Endocrinol 152(3): 403-409.

Rappaport, R., R. Brauner, P. Czernichow, E. Thibaud, D. Renier, J. M. Zucker and J. Lemerle (**1982**). "Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors." J Clin Endocrinol Metab 54(6): 1164-1168.

Ravichandran, R., J. P. Binukumar, S. Kannadhasan, M. H. Shariff and K. E. Ghamrawy (**2008**). "Testicular shield for para-aortic radiotherapy and estimation of gonad doses." J Med Phys 33(4): 158-161.

Redman, J. R., D. R. Bajorunas, M. C. Goldstein, D. P. Evenson, R. J. Gralla, M. J. Lacher, B. Koziner, B. J. Lee, D. J. Straus, B. D. Clarkson and et al. (**1987**). "Semen cryopreservation and artificial insemination for Hodgkin's disease." J Clin Oncol 5(2): 233-238.

Reinmuth, S., C. Hohmann, R. Rendtorff, M. Balcerek, S. Holzhausen, A. Muller, G. Henze, T. Keil and A. Borgmann-Staudt (**2013**). "Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany." J Cancer Res Clin Oncol 139(12): 2071-2078.

Revelli, A., E. Porcu, P. E. Levi Setti, L. Delle Piane, D. F. Merlo and P. Anserini (**2013**). "Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer?" Gynecol Endocrinol 29(11): 993-996.

Ribeiro, R., G. Baiocchi, A. T. Tsunoda, J. C. Linhares and R. Pareja (**2019**). "Uterine transposition technique: update and review." Minerva Ginecol 71(1): 62-71.

Ribeiro, R., J. C. Rebolho, F. K. Tsumanuma, G. G. Brandalize, C. H. Trippia and K. A. Saab (**2017**). "Uterine transposition: technique and a case report." Fertil Steril 108(2): 320-324 e321.

Rives, N., A. Perdrix, S. Hennebicq, J. Saias-Magnan, M. C. Melin, I. Berthaut, C. Barthelemy, M. Daudin, E. Szerman, J. L. Bresson, F. Brugnon and L. Bujan (**2012**). "The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network." J Androl 33(6): 1394-1401.

Rives, N., M. Walschaerts, V. Setif, S. Hennebicq, J. Saias, F. Brugnon, J. Auger, I. Berthaut, E. Szerman, M. Daudin and L. Bujan (**2017**). "Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network." Fertil Steril 107(3): 580-588.e581.

Roach, M., 3rd, J. Nam, G. Gagliardi, I. El Naqa, J. O. Deasy and L. B. Marks (**2010**). "Radiation dose-volume effects and the penile bulb." Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(3 Suppl): S130-134.

Rodgers, R. J., G. D. Reid, J. Koch, R. Deans, W. L. Ledger, M. Friedlander, R. B. Gilchrist, K. A. Walters and J. A. Abbott (**2017**). "The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review." Hum Reprod 32(5): 1033-1045.

Rombaut, C., K. Faes and E. Goossens (**2016**). "The Effect of a Unilateral Orchiectomy before Gonadotoxic Treatment on the Contralateral Testis in Adult and Prepubertal Rats." PLoS One 11(10): e0164922.

Romerius, P., O. Stahl, C. Moell, T. Relander, E. Cavallin-Stahl, H. Gustafsson, K. Lofvander Thapper, K. Jepson, M. Spano, T. Wiebe, Y. Lundberg Giwercman and A. Giwercman (**2010**). "Sperm DNA integrity in men treated

for childhood cancer." Clin Cancer Res 16(15): 3843-3850.

Roque, M., M. Sampaio, P. G. Salles and S. Geber (**2015**). "Onco-testicular sperm extraction: birth of a healthy baby after fertility preservation in synchronous bilateral testicular cancer and azoospermia." Andrologia 47(4): 482-485.

Rosendahl, M., C. Y. Andersen, E. Ernst, L. G. Westergaard, P. E. Rasmussen, A. Loft and A. N. Andersen (**2008**). "Ovarian function after removal of an entire ovary for cryopreservation of pieces of cortex prior to gonadotoxic treatment: a follow-up study." Hum Reprod 23(11): 2475-2483.

Rousset-Jablonski, C., S. Giscard d'Estaing, V. Bernier, J. Lornage, C. Thomas-Teinturier, F. Aubier and C. Faure-Conter (**2015**). "[Gonadal function after treatment for a childhood or adolescent cancer]." Bull Cancer 102(7-8): 602-611.

Rovo, A., A. Tichelli, J. R. Passweg, D. Heim, S. Meyer-Monard, W. Holzgreve, A. Gratwohl and C. De Geyter (**2006**). "Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD." Blood 108(3): 1100-1105.

Rowley, M., D. Leach, G. Warner and C. Heller (**1974**). "Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis." Radial Res. J 59(3): 665-678.

Rubin, P. (**1989**). "Law and order of radiation sensitivity. Absolute versus relative." Front Radiat Ther Oncol 23: 7-40.

Rushton, H. G. and A. B. Belman (**1993**). "Testis-sparing surgery for benign lesions of the prepubertal testis." Urol Clin North Am 20(1): 27-37.

Sadri-Ardekani, H., T. W. McLean, S. Kogan, J. Sirintrapun, K. Crowell, M. Q. Yousif, S. J. Hodges, J. Petty, T. Pranikoff, L. Sieren, K. Zeller and A. Atala (**2016**). "Experimental testicular tissue banking to generate spermatogenesis in the future: A multidisciplinary team approach." Methods 99: 120-127.

Safsaf, A., L. Sibert, J. M. Cleret, A. Perdrix, J. P. Milazzo, F. Gobet, B. Mace and N. Rives (**2011**). "Concomitant unilateral and synchronous bilateral testis cancer in azoospermic dizygotic twins: differential management of fertility preservation." Fertil Steril 95(7): 2434 e2411-2433.

Salonia, A., P. Capogrosso, F. Castiglione, A. Russo, A. Gallina, M. Ferrari, M. C. Clementi, G. Castagna, A. Briganti, F. Cantiello, R. Damiano and F. Montorsi (**2013**). "Sperm banking is of key importance in patients with prostate cancer." Fertil Steril 100(2): 367-372 e361.

Sanchez, M., E. Novella-Maestre, J. Teruel, E. Ortiz and A. Pellicer (**2008**). "The Valencia Programme for Fertility Preservation." Clin Transl Oncol 10(7): 433-438.

Sandeman, T. F. (**1966**). "The effects of x irradiation on male human fertility." Br J Radiol 39(468): 901-907.

Sanders, J. E. (**1991**). "The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. The Seattle Marrow Transplant Team." Semin Hematol 28(3): 244-249.

Saougou, I., T. E. Markatseli, C. Papagoras, E. Kaltsonoudis, P. V. Voulgari and A. A. Drosos (**2013**). "Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab." Joint Bone Spine 80(1): 34-37.

Sato, T., K. Katagiri, A. Gohbara, K. Inoue, N. Ogonuki, A. Ogura, Y. Kubota and T. Ogawa (**2011a**). "In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes." Nature 471(7339): 504-507.

Sato, T., K. Katagiri, T. Yokonishi, Y. Kubota, K. Inoue, N. Ogonuki, S. Matoba, A. Ogura and T. Ogawa (**2011b**). "In vitro production of fertile sperm from murine spermatogonial stem cell lines." Nat Commun 2: 472.

Sato, Y., S. Nozawa, M. Yoshiike, M. Arai, C. Sasaki and T. Iwamoto (**2010**). "Xenografting of testicular tissue from an infant human donor results in accelerated testicular maturation." Hum Reprod 25(5): 1113-1122.

Schaefer, F., J. Marr, C. Seidel, W. Tilgen and K. Scharer (**1990**). "Assessment of gonadal maturation by evaluation of spermaturia." Arch Dis Child 65(11): 1205-1207.

Schrader, M., M. Muller, N. Sofikitis, B. Straub, H. Krause and K. Miller (**2003**). ""Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines?" Urology 61(2): 421-425.

Schrader, M., M. Muller, B. Straub and K. Miller (**2002**). "Testicular sperm extraction in azoospermic patients with gonadal germ cell tumors prior to chemotherapy--a new therapy option." Asian J Androl 4(1): 9-15.

Schuck, A., V. Hamelmann, J. H. Bramswig, S. Konemann, C. Rube, S. Hesselmann, D.

Riesenbeck, E. Horst, T. Bolling, M. Paulussen, H. Jurgens and N. Willich (**2005**). "Ovarian function following pelvic irradiation in prepubertal and pubertal girls and young adult women." Strahlenther Onkol 181(8): 534-539.

Semet, M., M. Paci, J. Saias-Magnan, C. Metzler-Guillemain, R. Boissier, H. Lejeune and J. Perrin (**2017**). "The impact of drugs on male fertility: a review." Andrology 5(4): 640-663.

Senra, J. C., M. Roque, M. C. T. Talim, F. M. Reis and R. L. C. Tavares (**2018**). "Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis." Ultrasound Obstet Gynecol 51(1): 77-86.

Sermondade, N., C. Sonigo, C. Sifer, S. Valtat, M. Ziol, F. Eustache and M. Grynberg (**2019**). "Serum antimullerian hormone is associated with the number of oocytes matured in vitro and with primordial follicle density in candidates for fertility preservation." Fertil Steril 111(2): 357-362.

Seshadri, T., J. F. Seymour and G. A. McArthur (**2004**). "Oligospermia in a patient receiving imatinib therapy for the hypereosinophilic syndrome." N Engl J Med 351(20): 2134-2135.

Setchell, B. P., L. Ploen and E. M. Ritzen (**2001**). "Reduction of long-term effects of local heating of the testis by treatment of rats with a GnRH agonist and an anti-androgen." Reproduction 122(2): 255-263.

Shah, M. S., J. M. Letourneau, E. E. Niemasik, M. Bleil, C. E. McCulloch and M. P. Rosen (**2016**). "The role of in-depth reproductive health counseling in addressing reproductive health concerns in female survivors of nongynecologic cancers." J Psychosoc Oncol 34(4): 305-317.

Shalet, S. M., A. Tsatsoulis, E. Whitehead and G. Read (**1989**). "Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age." J Endocrinol 120(1): 161-165.

Shandley, L. M. and L. J. McKenzie (**2019**). "Recent Advances in Fertility Preservation and Counseling for Reproductive-Aged Women with Colorectal Cancer: A Systematic Review." Dis Colon Rectum 62(6): 762-771.

Shapira, M., H. Raanani, B. Feldman, N. Srebnik, S. Dereck-Haim, D. Manela, M. Brenghausen, L. Geva-Lerner, E. Friedman, E. Levi-Lahad, D. Goldberg, T. Perri, T. Eldar-Geva and D. Meirow (**2015**). "BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles." Fertil Steril 104(5): 1162-1167.

Shash, E., S. Bassi, E. Cocorocchio, G. M. Colpi, S. Cinieri and F. A. Peccatori (**2011**). "Fatherhood during imatinib." Acta Oncol 50(5): 734-735.

SIGN, S. I. G. N. (**2013**). "Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer." SIGN Pub. No. 132. Edinburgh, UK: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Signorello, L. B., S. S. Cohen, C. Bosetti, M. Stovall, C. E. Kasper, R. E. Weathers, J. A. Whitton, D. M. Green, S. S. Donaldson, A. C. Mertens, L. L. Robison and J. D. Boice, Jr. (**2006**). "Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children." J Natl Cancer Inst 98(20): 1453-1461.

Silber, S. J., M. DeRosa, S. Goldsmith, Y. Fan, L. Castleman and J. Melnick (**2018**). "Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA." J Assist Reprod Genet 35(12): 2205-2213.

Skakkebaek, N. E., E. Rajpert-De Meyts and K. M. Main (**2001**). "Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects." Hum Reprod 16(5): 972-978.

Skinner, R., R. L. Mulder, L. C. Kremer, M. M. Hudson, L. S. Constine, E. Bardi, A. Boekhout, A. Borgmann-Staudt, M. C. Brown, R. Cohn, U. Dirksen, A. Giwercman, H. Ishiguro, K. Jahnukainen, L. B. Kenney, J. J. Loonen, L. Meacham, S. Neggers, S. Nussey, C. Petersen, M. Shnorhavorian, M. M. van den Heuvel-Eibrink, H. M. van Santen, W. H. Wallace and D. M. Green (**2017**). "Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium." Lancet Oncol 18(2): e75-e90.

Sklar, C. A., A. C. Mertens, P. Mitby, J. Whitton, M. Stovall, C. Kasper, J. Mulder, D. Green, H. S. Nicholson, Y. Yasui and L. L. Robison (**2006**). "Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study." J Natl Cancer Inst 98(13): 890-896.

Sklar, C. A., L. L. Robison, M. E. Nesbit, H. N. Sather, A. T. Meadows, J. A. Ortega, T. H. Kim and G. D. Hammond (**1990**). "Effects of radiation on testicular function in long-term

survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group." J Clin Oncol 8(12): 1981-1987.

Smithers, D. W., D. M. Wallace and D. E. Austin (**1973**). "Fertility after unilateral orchidectomy and radiotherapy for patients with malignant tumours of the testis." Br Med J 4(5884): 77-79.

Song, G., H. Gao and Z. Yuan (**2013**). "Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial." Med Oncol 30(3): 667.

Sonigo, C., C. Simon, M. Boubaya, A. Benoit, C. Sifer, N. Sermondade and M. Grynberg (**2016**). "What threshold values of antral follicle count and serum AMH levels should be considered for oocyte cryopreservation after in vitro maturation?" Hum Reprod 31(7): 1493-1500.

Speiser, B., P. Rubin and G. Casarett (**1973**). "Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease." Cancer 32(3): 692-698.

Stensheim, H., M. Cvancarova, B. Moller and S. D. Fossa (**2011**). "Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study." Int J Cancer 129(5): 1225-1236.

Stroud, J. S., D. Mutch, J. Rader, M. Powell, P. H. Thaker and P. W. Grigsby (**2009**). "Effects of cancer treatment on ovarian function." Fertil Steril 92(2): 417-427.

Stukenborg, J. B., J. P. Alves-Lopes, M. Kurek, H. Albalushi, A. Reda, V. Keros, V. Tohonen, R. Bjarnason, P. Romerius, M. Sundin, U. Noren Nystrom, C. Langenskiold, H. Vogt, L. Henningsohn, R. T. Mitchell, O. Soder, C. Petersen and K. Jahnukainen (**2018**). "Spermatogonial quantity in human prepubertal testicular tissue collected for fertility preservation prior to potentially sterilizing therapy." Hum Reprod 33(9): 1677-1683.

Su, H. C., C. Haunschild, K. Chung, S. Komrokian, S. Boles, M. D. Sammel and A. DeMichele (**2014**). "Prechemotherapy antimullerian hormone, age, and body size predict timing of return of ovarian function in young breast cancer patients." Cancer 120(23): 3691-3698.

Sudour, H., P. Chastagner, L. Claude, E. Desandes, M. Klein, C. Carrie and V. Bernier (**2010**). "Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors." Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(3): 867-873.

Sudour-Bonnange, H., M. D. Tabone, C. Thomas-Teinturier, H. Pacquement, O. Oberlin, P. Marec-Berard, V. Laurence, F. Aubier, L. Duranteau, V. Bernier-Chastagner, G. Michel, N. Rives and C. Berger (**2013**). "[Fertility preservation in children and teenagers with cancer]." Bull Cancer 100(7-8): 727-735.

Suzuki, K., Y. Yumura, T. Ogawa, K. Saito, Y. Kinoshita and K. Noguchi (**2013**). "Regeneration of spermatogenesis after testicular cancer chemotherapy." Urol Int 91(4): 445-450.

Sverrisdottir, A., M. Nystedt, H. Johansson and T. Fornander (**2009**). "Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial." Breast Cancer Res Treat 117(3): 561-567.

Swerdlow, A. J., R. Cooke, A. Bates, D. Cunningham, S. J. Falk, D. Gilson, B. W. Hancock, S. J. Harris, A. Horwich, P. J. Hoskin, D. C. Linch, A. Lister, H. H. Lucraft, J. Radford, A. M. Stevens, I. Syndikus, M. V. Williams, England and G. Wales Hodgkin Lymphoma Follow-up (**2014**). "Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma." J Natl Cancer Inst 106(9).

Taylor, J. F. and M. A. Ott (**2016**). "Fertility Preservation after a Cancer Diagnosis: A Systematic Review of Adolescents', Parents', and Providers' Perspectives, Experiences, and Preferences." J Pediatr Adolesc Gynecol 29(6): 585-598.

Teh, W. T., C. Stern, S. Chander and M. Hickey (**2014**). "The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes." Biomed Res Int 2014: 482968.

Telfer, E. E. (**2019**). "Future developments: In vitro growth (IVG) of human ovarian follicles." Acta Obstet Gynecol Scand 98(5): 653-658.

Thibaud, E., K. Rodriguez-Macias, C. Trivin, H. Esperou, J. Michon and R. Brauner (**1998**). "Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood." Bone Marrow Transplant 21(3): 287-290.

Thomas-Teinturier, C., C. El Fayech, O. Oberlin, H. Pacquement, N. Haddy, M. Labbe, C. Veres, C. Guibout, I. Diallo and F. De Vathaire (**2013**). "Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature." Hum Reprod 28(2): 488-495.

Thomson, A. B., H. O. Critchley, C. J. Kelnar and W. H. Wallace (**2002**). "Late reproductive

sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 16(2): 311-334.

Trost, L. W. and R. E. Brannigan (**2012**). "Oncofertility and the male cancer patient." Curr Treat Options Oncol 13(2): 146-160.

Tsutsumi, S., T. Kawahara, T. Takeshima, S. Chiba, K. Uemura, M. Otani, K. Shimokihara, Y. Hayashi, T. Mochizuki, D. Takamoto, Y. Hattori, J. I. Teranishi, Y. Miyoshi, M. Yao, Y. Inayama, Y. Yumura and H. Uemura (**2017**). "Onco-testicular sperm extraction (onco-TESE) for bilateral testicular tumors: two case reports." J Med Case Rep 11(1): 139.

Ubaldi, F. M., A. Capalbo, A. Vaiarelli, D. Cimadomo, S. Colamaria, C. Alviggi, E. Trabucco, R. Venturella, G. Vajta and L. Rienzi (**2016**). "Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation." Fertil Steril 105(6): 1488-1495 e1481.

Uijldert, M., A. Meissner, A. A. de Melker, A. M. M. van Pelt, M. D. van de Wetering, R. R. van Rijn, M. van Wely, F. van der Veen and S. Repping (**2017**). "Development of the testis in pre-pubertal boys with cancer after biopsy for fertility preservation." Hum Reprod 32(12): 2366-2372.

Uzelac, P. S., A. A. Delaney, G. L. Christensen, H. C. Bohler and S. T. Nakajima (**2015**). "Live birth following in vitro maturation of oocytes retrieved from extracorporeal ovarian tissue aspiration and embryo cryopreservation for 5 years." Fertil Steril 104(5): 1258-1260.

Vaiarelli, A., D. Cimadomo, C. Argento, N. Ubaldi, E. Trabucco, P. Drakopoulos, R. Venturella, A. Conforti, C. Alviggi, L. Rienzi and F. M. Ubaldi (**2019**). "Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) is an intriguing strategy to improve oocyte yield and the number of competent embryos in a short timeframe." Minerva Ginecol 71(5): 372-376.

Vaiarelli, A., D. Cimadomo, E. Trabucco, R. Vallefuoco, L. Buffo, L. Dusi, F. Fiorini, N. Barnocchi, F. M. Bulletti, L. Rienzi and F. M. Ubaldi (**2018**). "Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis." Front Endocrinol (Lausanne) 9: 317.

Vakalopoulos, I., P. Dimou, I. Anagnostou and T. Zeginiadou (**2015**). "Impact of cancer and cancer treatment on male fertility." Hormones (Athens) 14(4): 579-589.

Valli-Pulaski, H., K. A. Peters, K. Gassei, S. R. Steimer, M. Sukhwani, B. P. Hermann, L. Dwomor, S. David, A. P. Fayomi, S. K. Munyoki, T. Chu, R. Chaudhry, G. M. Cannon, P. J. Fox, T. M. Jaffe, J. S. Sanfilippo, M. N. Menke, E. Lunenfeld, M. Abofoul-Azab, L. S. Sender, J. Messina, L. M. Klimpel, Y. Gosiengfiao, E. E. Rowell, M. H. Hsieh, C. F. Granberg, P. P. Reddy, J. I. Sandlow, M. Huleihel and K. E. Orwig (**2019**). "Testicular tissue cryopreservation: 8 years of experience from a coordinated network of academic centers." Hum Reprod 34(6): 966-977.

van Casteren, N. J., G. R. Dohle, J. C. Romijn, S. M. de Muinck Keizer-Schrama, R. F. Weber and M. M. van den Heuvel-Eibrink (**2008**). "Semen cryopreservation in pubertal boys before gonadotoxic treatment and the role of endocrinologic evaluation in predicting sperm yield." Fertil Steril 90(4): 1119-1125.

van de Loo, L., M. H. van den Berg, A. Overbeek, M. van Dijk, L. Damen, C. B. Lambalk, C. M. Ronckers, M. M. van den Heuvel-Eibrink, L. C. M. Kremer, H. J. van der Pal, J. S. E. Laven, W. J. E. Tissing, J. J. Loonen, B. Versluys, D. Bresters, G. J. L. Kaspers, F. E. van Leeuwen, E. van Dulmen-den Broeder and D. L.-V. S. Group (**2019**). "Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors." Fertil Steril 111(2): 372-380.

van der Kaaij, M. A., N. Heutte, P. Meijnders, E. Abeilard-Lemoisson, M. Spina, E. C. Moser, A. Allgeier, B. Meulemans, A. H. Simons, P. J. Lugtenburg, B. M. Aleman, E. M. Noordijk, C. Ferme, J. Thomas, A. Stamatoullas, C. Fruchart, P. Brice, I. Gaillard, S. Bologna, F. Ong, H. Eghbali, J. K. Doorduijn, F. Morschhauser, C. Sebban, J. M. Roesink, M. Bouteloup, A. Van Hoof, J. M. Raemaekers, M. Henry-Amar and H. C. Kluin-Nelemans (**2012**). "Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study." J Clin Oncol 30(3): 291-299.

van der Kaaij, M. A., J. van Echten-Arends, N. Heutte, P. Meijnders, E. Abeilard-Lemoisson, M. Spina, E. C. Moser, A. Allgeier, B. Meulemans, P. J. Lugtenburg, B. M. Aleman, E. M. Noordijk, C. Ferme, J. Thomas, A. Stamatoullas, C. Fruchart, H. Eghbali, P. Brice,

W. G. Smit, C. Sebban, J. K. Doorduijn, J. M. Roesink, I. Gaillard, B. Coiffier, M. L. Lybeert, O. Casasnovas, M. Andre, J. M. Raemaekers, M. Henry-Amar and J. C. Kluin-Nelemans (**2014**). "Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study." Hum Reprod 29(3): 525-533.

Van der Ven, H., J. Liebenthron, M. Beckmann, B. Toth, M. Korell, J. Krussel, T. Frambach, M. Kupka, M. K. Hohl, K. Winkler-Crepaz, S. Seitz, A. Dogan, G. Griesinger, F. Haberlin, M. Henes, R. Schwab, M. Sutterlin, M. von Wolff and R. Dittrich (**2016**). "Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates." Hum Reprod 31(9): 2031-2041.

Vatner, R. E., A. Niemierko, M. Misra, E. A. Weyman, C. P. Goebel, D. H. Ebb, R. M. Jones, M. S. Huang, A. Mahajan, D. R. Grosshans, A. C. Paulino, T. Stanley, S. M. MacDonald, N. J. Tarbell and T. I. Yock (**2018**). "Endocrine Deficiency As a Function of Radiation Dose to the Hypothalamus and Pituitary in Pediatric and Young Adult Patients With Brain Tumors." J Clin Oncol 36(28): 2854-2862.

Ved, S., M. Montag, A. Schmutzler, G. Prietl, G. Haidl and H. van der Ven (**1997**). "Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection of immotile spermatozoa selected by the hypo-osmotic swelling-test: a case report." Andrologia 29(5): 241-242.

Vitale, S. G., V. L. La Rosa, A. M. C. Rapisarda and A. S. Lagana (**2018**). "Fertility preservation in women with gynaecologic cancer: the impact on quality of life and psychological well-being." Hum Fertil (Camb) 21(1): 35-38.

Wallace, W. H., R. A. Anderson and D. S. Irvine (**2005**). "Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?" Lancet Oncol 6(4): 209-218.

Wallace, W. H. and T. W. Kelsey (**2010**). "Human ovarian reserve from conception to the menopause." PLoS One 5(1): e8772.

Wallace, W. H. and A. B. Thomson (**2003**). "Preservation of fertility in children treated for cancer." Arch Dis Child 88(6): 493-496.

Wasilewski-Masker, K., K. D. Seidel, W. Leisenring, A. C. Mertens, M. Shnorhavorian, C. W. Ritenour, M. Stovall, D. M. Green, C. A. Sklar, G. T. Armstrong, L. L. Robison and L. R. Meacham (**2014**). "Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study." J Cancer Surviv 8(3): 437-447.

Waxman, J. H., R. Ahmed, D. Smith, P. F. Wrigley, W. Gregory, S. Shalet, D. Crowther, L. H. Rees, G. M. Besser, J. S. Malpas and et al. (**1987**). "Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease." Cancer Chemother Pharmacol 19(2): 159-162.

Weissenberg, R., M. Lahav, P. Raanani, R. Singer, A. Regev, M. Sagiv, S. Giler and E. Theodor (**1995**). "Clomiphene citrate reduces procarbazine-induced sterility in a rat model." Br J Cancer 71(1): 48-51.

Wilhelmsson, M., A. Vatanen, B. Borgstrom, B. Gustafsson, M. Taskinen, U. M. Saarinen-Pihkala, J. Winiarski and K. Jahnukainen (**2014**). "Adult testicular volume predicts spermatogenetic recovery after allogeneic HSCT in childhood and adolescence." Pediatr Blood Cancer 61(6): 1094-1100.

Woo, L. L. and J. H. Ross (**2016**). "The role of testis-sparing surgery in children and adolescents with testicular tumors." Urol Oncol 34(2): 76-83.

Wyns, C., C. Collienne, F. Shenfield, A. Robert, P. Laurent, L. Roegiers and B. Brichard (**2015**). "Fertility preservation in the male pediatric population: factors influencing the decision of parents and children." Hum Reprod 30(9): 2022-2030.

Wyns, C., M. Curaba, B. Martinez-Madrid, A. Van Langendonckt, W. Francois-Xavier and J. Donnez (**2007**). "Spermatogonial survival after cryopreservation and short-term orthotopic immature human cryptorchid testicular tissue grafting to immunodeficient mice." Hum Reprod 22(6): 1603-1611.

Wyns, C., M. Curaba, S. Petit, B. Vanabelle, P. Laurent, J. F. Wese and J. Donnez (**2011**). "Management of fertility preservation in prepubertal patients: 5 years' experience at the Catholic University of Louvain." Hum Reprod 26(4): 737-747.

Wyns, C., A. Van Langendonckt, F. X. Wese, J. Donnez and M. Curaba (**2008**). "Long-term spermatogonial survival in cryopreserved and xenografted immature human testicular tissue." Hum Reprod 23(11): 2402-2414.

Yokonishi, T., T. Sato, M. Komeya, K. Katagiri, Y. Kubota, K. Nakabayashi, K. Hata, K. Inoue, N. Ogonuki, A. Ogura and T. Ogawa (**2014**). "Offspring production with sperm grown in vitro from cryopreserved testis tissues." Nat Commun 5: 4320.

Zakova, J., E. Lousova, P. Ventruba, I. Crha, H. Pochopova, J. Vinklarkova, E. Tesarova and M. Nussir (**2014**). "Sperm cryopreservation before testicular cancer treatment and its subsequent utilization for the treatment of infertility." ScientificWorldJournal 2014: 575978.

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 : 978-2-37219-746-5
ISBN net : 978-2-37219-747-2

DEPÔT LÉGAL JANVIER 2021

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

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

RRETHESCATFERT21

e-cancer.fr