

Avis d'expert n° 59 (Update septembre 2020)

Commission Assurance Qualité

Pr Daniel Surbek

Préservation de la fertilité chez les femmes et les hommes en âge de procréer

Auteurs : Streuli I, von Wolff M, Stiller R, Vulliamoz N, Wunder D, Benard J, Perey L, Ahler A, Santi A, Xie M. The Fertisave network

INTRODUCTION

La chimiothérapie et la radiothérapie entraînent souvent une réduction de la fertilité chez les patientes et patients atteints d'un cancer. Comme le taux de survie ne cesse de s'améliorer, la fertilité constitue un paramètre important de la qualité de vie chez bon nombre de ces patientes et patients.

Si certains traitements contre le cancer entraînent la stérilité ou retardent l'échéance d'une éventuelle maternité ou paternité, le risque de stérilité et les possibilités de préserver la fertilité doivent être discutés avec les patientes et patients en âge de procréer avant le début du traitement. Celles et ceux qui expriment le souhait de préserver leur fertilité ou qui veulent s'informer davantage doivent être aiguillés vers un spécialiste de la médecine reproductive. Il est recommandé d'évoquer suffisamment tôt l'impact des traitements anticancéreux sur la fertilité et d'orienter les patientes et patients vers un spécialiste, dans l'idéal avant le début du traitement. La question de la préservation de la fertilité se pose pour un grand nombre de maladies malignes. Toutefois, les femmes chez lesquelles a été posé un diagnostic de cancer du sein, lymphome, leucémie ou affection gynécologique maligne sont les premières concernées par une préservation de la fertilité. Les options proposées en la matière seront en outre abordées dans le cadre d'un processus planifié et sans précipitation avec des femmes présentant un problème médical non oncologique qui affectera leur fertilité future (maladies auto-immunes systémiques, hémoglobinopathies majeures, risque d'insuffisance ovarienne prématurée, etc.).

IMPACT DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX SUR LA FERTILITÉ

Le traitement des cancers chez les jeunes adultes nécessite souvent une chimiothérapie ou une radiothérapie dont l'incidence sur les fonctions gonadiques endocrines et reproductives est néfaste.

Chimiothérapie

Chez les femmes, la chimiothérapie entraîne au niveau de l'ADN des dommages permanents et non réparables, déclenchant l'apoptose ovocytaire dans les follicules en développement. De plus, la perte de facteurs d'inhibition provoque une augmentation du nombre de follicules en croissance, qui entrent ensuite en apoptose. Cet effet « burn-out » précipite la diminution du nombre d'ovocytes(1). Les signes cliniques de la perte folliculaire vont de la réduction de la réserve ovarienne accompagnée de cycles irréguliers ou réguliers à une insuffisance ovarienne prématurée et des degrés variables de stérilité. L'impact des traitements cytotoxiques dépend de l'agent chimiothérapeutique utilisé, de la dose administrée, de l'âge de la patiente et de sa réserve ovarienne initiale. Les agents alkylants tels que la cyclophosphamide ont un effet extrêmement néfaste et sont responsables des pourcentages les plus élevés d'insuffisance ovarienne. Les composés à base de platine présentent un risque moyen d'aménorrhée, tandis que les anthracyclines provoquent un stress oxydatif et s'accompagnent d'un risque moyen à faible d'aménorrhée. Très souvent, les agents chimiothérapeutiques sont utilisés de manière combinée pour augmenter leur efficacité, ce qui accroît leur toxicité.

Chez les hommes, on observe une réduction du nombre de spermatozoïdes ou une azoospermie au terme d'une chimiothérapie. De nombreux agents alkylants de même que la cisplatine forment des adduits et des liens croisés dans l'ADN et peuvent provoquer une azoospermie de longue durée voire permanente.

Niveau de preuve

III
III

III

Radiothérapie

Les gonades sont très sensibles à la radiothérapie : des doses de radiation testiculaire >2.5Gy chez l'homme adulte sont associées à un risque élevé d'azoospermie ; chez la femme adulte, des radiations pelviennes ou abdominales impliquent un risque élevé d'aménorrhée. La dose estimée de stérilisation dépend de l'âge : à 20 ans : 16,5 Gy, à 30 ans : 14,3 Gy, à 40 ans : 6,0 Gy. Des doses plus faibles comportent un risque intermédiaire pour les deux sexes. L'irradiation corporelle totale (ICT) pour les transplantations de moelle osseuse ou de cellules souches implique un risque élevé d'azoospermie et d'aménorrhée.

Traitements biologiques ciblés

Les traitements biologiques ciblés, principalement les anticorps humanisés, sont conçus pour interférer avec des molécules spécifiques exprimées à la surface des cellules tumorales (trastuzumab avec statut HER2 en cas de cancer du sein ; rituximab avec l'antigène CD20 sur les cellules de lymphome). On ne dispose que de peu de données concernant le risque de stérilité associé à ces agents. Le risque est présumé faible, dans la mesure où les agents ciblent des cellules spécifiques. Il convient d'être prudent avec un autre anticorps monoclonal et agent anti-angiogénique, le bevacizumab, car il peut interférer avec le développement folliculaire. Le tamoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes, est administré comme traitement adjuvant contre le cancer du sein pendant 5 à 10 ans, ce qui repousse l'échéance de la maternité et risque ainsi de réduire la fertilité.

MÉTHODES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ LA FEMME**Stimulation ovarienne avec cryoconservation des ovocytes et embryons**

Cette technique est recommandée si : 1) la réserve ovarienne est suffisante pour permettre l'extraction d'un nombre suffisant d'ovocytes, 2) l'état de santé de la patiente permet une stimulation sûre et l'extraction d'ovocytes, 3) l'on dispose de suffisamment de temps pour effectuer la stimulation (2 semaines). Les protocoles de stimulation doivent être adaptés à la situation oncologique de la patiente afin de réduire le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (utilisation du protocole antagoniste, déclenchement par agoniste de la Gn-RH), limiter l'exposition à des niveaux d'œstrogène élevés dans les cancers hormonodépendants (utilisation de l'inhibiteur de l'aromatase) et diminuer la période de traitement (début aléatoire de la stimulation, indépendamment de la phase du cycle menstruel).

La cryopréservation des ovocytes est la méthode privilégiée par les femmes sans partenaire masculin ou par celles qui souhaitent conserver des gamètes à utiliser avec le partenaire de leur choix après leur guérison. Les ovocytes matures extraits après une stimulation ovarienne sont immédiatement cryoconservés à l'aide d'une technique appelée vitrification. Contrairement à la congélation lente, cette technique empêche la formation de cristaux de glace et donc leur effet néfaste sur les ovocytes. Des études comparatives entre l'utilisation d'ovocytes frais et d'ovocytes vitrifiés ont montré des pourcentages de grossesse similaires. Les données concernant les pourcentages de grossesse après utilisation d'ovocytes cryoconservés chez les patientes atteintes d'un cancer sont peu nombreuses. Cette technique a dépassé le stade expérimental et est désormais considérée comme établie.

La cryoconservation d'embryons, au stade de zygote ou de blastocyste, telle qu'effectuée habituellement pour la FIV, constitue désormais une technique établie pour préserver la fertilité. Selon le droit suisse, les embryons créés après une FIV sont considérés comme la propriété conjointe des deux partenaires.

Cryoconservation et transplantation de tissu ovarien

La cryoconservation de tissu ovarien implique le prélèvement chirurgical (par laparoscopie, et plus rarement par laparotomie) et la congélation de bandes ovariennes/d'une moitié d'ovaire (dans de rares cas, avec un risque très élevé d'insuffisance ovarienne prématurée, de tout l'ovaire), permettant la préservation d'ovocytes dans les follicules primordiaux. Ce tissu est réimplanté ultérieurement pour rétablir la fertilité en cas d'insuffisance ovarienne prématurée. Cette option est privilégiée si l'on n'a pas assez de temps pour effectuer une stimulation ovarienne ou si la stimulation ovarienne ne peut pas être effectuée.

La cryoconservation de tissu ovarien est la seule option possible pour les filles prépubères. Jusqu'à présent, une seule grossesse a été rapportée après réimplantation de tissu ovarien conservé avant la puberté.

L'un des problèmes posés par la réimplantation de tissu est la réintroduction de cellules malignes au moment de la transplantation. Des catégories de risque ont été établies : le cancer du sein (stade I-II), les carcinomes cervicaux squameux, le lymphome de Hodgkin, les carcinomes ostéogéniques et la tumeur de Wilms sont considérés comme peu risqués. Les cancers du sein (stade IV) et le cancer du sein lobulaire invasif, les carcinomes colorectaux, l'adénocarcinome du col de l'utérus, le lymphome non hodgkinien et le sarcome d'Ewing comportent un risque modéré, tandis que la leucémie, le neuroblastome, le lymphome de Burkitt et le cancer des ovaires sont jugés très risqués. La cryoconservation de tissu ovarien est considérée comme expérimentale pour le groupe à haut risque, et les patientes doivent être informées de l'éventualité que le tissu ne puisse pas être transplanté. La seule alternative possible consisterait en la maturation in vitro des follicules issus du cortex ovarien, une technique non encore réalisable actuellement.

la

la

Agonistes de l'hormone libérant de la gonadotrophine (GnRHa)

Le rôle de la GnRHa dans la protection de la fonction ovarienne au cours de la chimiothérapie reste controversé. Toutefois, des données récentes concernant des patientes atteintes d'un cancer du sein ou d'un lymphome ont apporté de nouveaux éléments relatifs à l'effet de la GnRHa sur la fonction ovarienne. Dans un essai randomisé incluant 257 femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable à récepteurs négatifs, l'administration de la GnRHa durant la chimiothérapie a fortement réduit le risque d'insuffisance ovarienne par rapport au groupe soumis à la seule chimiothérapie, et a entraîné davantage de grossesses et amélioré la survie sans récurrence. Dans un autre essai randomisé auquel ont participé 281 femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs positifs ou négatifs, l'administration de la GnRHa durant la chimiothérapie a augmenté considérablement les chances d'une récupération de la fonction ovarienne sur le long terme par rapport au groupe soumis à la seule chimiothérapie, le taux de grossesse étant identique pour les deux groupes. L'effet de l'administration de la GnRHa sur la fonction ovarienne et sur la fertilité des femmes atteintes d'un lymphome a été évalué dans un essai randomisé et prospectif après 2, 3, 4 et 5 à 7 ans de suivi. Cette étude menée sur le long terme n'a pas réussi à prouver que la GnRHa peut empêcher une insuffisance ovarienne prématurée et améliorer le taux de grossesse, même si un avantage de l'administration de la GnRHa a été démontré eu égard à la réserve ovarienne après un an de suivi. Un autre rôle potentiel joué par la GnRHa durant la chimiothérapie chez les femmes souffrant de malignités hématologiques est la prévention des saignements menstruels importants/irréguliers. Le type de cancer et les données disponibles déterminent dans quelle mesure la GnRHa est indiquée pour protéger la fonction ovarienne durant la chimiothérapie. Il est recommandé de ne pas s'appuyer sur ce seul traitement pour préserver la fertilité.

MÉTHODES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ L'HOMME

Cryoconservation de sperme

La collecte et la cryoconservation de sperme constituent la méthode la plus accessible, la moins chère et la plus sûre pour préserver la fertilité des patients masculins post-pubères qui subissent un traitement gonadotoxique. La conservation de sperme par la congélation rapide en présence de divers cryoprotecteurs est utilisée depuis des décennies sans impact négatif manifeste sur la descendance. Par conséquent, la cryoconservation de sperme doit être proposée à tous les patients masculins post-pubères adultes avant le début de tout traitement gonadotoxique.

En cas de pathologie maligne, la collecte de sperme doit idéalement être organisée le plus rapidement possible après le diagnostic. De plus, en cas d'azoospermie, une biopsie de testicule peut être réalisée afin de prélever des spermatozoïdes testiculaires.

Avant la cryoconservation, il convient d'informer les patients que l'utilisation du sperme cryoconservé nécessitera l'une ou l'autre technique de reproduction assistée (fécondation in vitro, insémination intra-utérine) pour permettre la grossesse. Même avec un nombre très limité de spermatozoïdes, la fécondation peut être réalisée au moyen de techniques telles que l'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (IICS).

En quelques jours, la chimiothérapie détériore la qualité du sperme et après quelques mois, l'involution testiculaire entraînera progressivement l'azoospermie. En outre, la chimiothérapie provoque rapidement l'apoptose dans les tubes séminifères, entraînant des lésions au niveau de l'ADN et l'aneuploïdie chromosomique dans les gamètes résiduels. Par conséquent, la collecte de sperme intervenant après le début d'une chimiothérapie n'est pas adaptée à la préservation de la fertilité.

Les patients récupèrent de façon variable d'une oligospermie ou d'une azoospermie, la guérison étant conditionnée par le niveau de destruction des cellules souches et de détérioration de l'environnement somatique qui soutient normalement la différenciation des cellules souches. Il est important d'informer le patient qu'il lui faudra éventuellement plusieurs années pour récupérer sa production de sperme après le traitement gonadotoxique.

S'il a été démontré que les dommages causés à l'ADN du sperme persistent deux ans après le traitement, cet effet semble généralement passager et n'implique pas de dommages durables au niveau des cellules souches spermatogoniales. Aucun consensus n'a pu être dégagé quant à la durée optimale de la contraception au terme de la chimiothérapie, bien que six mois soient habituellement recommandés.

Autres méthodes

D'autres méthodes telles que la cryoconservation et la greffe de tissu testiculaire en sont au stade expérimental et ne doivent être appliquées que dans le cadre d'études. En l'absence d'efficacité chez les hommes, la gonadoprotection hormonale n'est pas recommandée.

Indications de préservation de la fertilité

La préservation de la fertilité peut être envisagée dans les cas suivants :

1. En cas de pathologie maligne et non maligne si le traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, traitement médical) ou l'état de santé lui-même (p. ex. : maladie auto-immune) peut entraîner la stérilité, réduit la réserve ovarienne ou retarde l'échéance de la grossesse.
2. En tant que décision individuelle chez les femmes susceptibles de retarder l'échéance de la maternité jusqu'à un âge avancé de procréation et de s'exposer ainsi au risque de stérilité en raison de leur âge.

Conditions préalables et limitations

1. L'âge limite supérieur pour la préservation de la fertilité dépend de la technique utilisée et de la réserve ovarienne. Compte tenu des mauvais résultats observés, il n'est pas conseillé de procéder à une préservation de la fertilité chez des femmes de plus de 40 ans. Il n'est pas possible de définir médicalement un âge limite supérieur pour les hommes.
2. Préservation de la fertilité dans les cas de pathologie maligne et non maligne :
 - 2.1. Les patientes doivent présenter des chances raisonnables de guérison et être capables de mener une grossesse à terme.
 - 2.2. Le traitement oncologique et l'état de santé ultérieur doivent être compatibles avec une future grossesse. Avec une dose de radiation de l'utérus >25 Gy pour une *enfant* et >45 Gy pour une *adulte*, la préservation de la fertilité n'est pas conseillée.
 - 2.3. Les patientes et patients doivent présenter un risque substantiel de stérilité en raison du traitement prévu. Toutefois, il est souvent difficile de déterminer exactement le risque qui permet ou non de conseiller une préservation de la fertilité aux patientes et patients, car la pertinence d'un risque est très subjective.
 - 2.4. Les risques pour la santé des procédures de préservation de la fertilité doivent être très faibles et le report du traitement oncologique ne doit pas réduire son efficacité.

CONSEILS EN MATIÈRE DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

Les points suivants sont à discuter avec le spécialiste en médecine reproductive :

- L'impact du traitement sur la fertilité est parfois difficile à évaluer, car il dépend de chaque situation personnelle (âge, réserve ovarienne, qualité du sperme), du type de chimiothérapie et de la combinaison des agents chimiothérapeutiques. Les données disponibles sont parfois insuffisantes pour procéder à une évaluation précise.
- Les chances de traitement doivent être discutées en profondeur conformément aux données scientifiques disponibles, notamment à celles concernant la situation personnelle (âge, réserve ovarienne, qualité du sperme, etc.).

- D'autres possibilités de fonder une famille doivent aussi être envisagées (adoption, don de gamètes), mais certaines ne sont pas légales/disponibles en Suisse actuellement. Néanmoins, comme les lois changent et que les patientes et patients peuvent vivre ailleurs, il convient d'aborder toutes les options, indépendamment du remboursement ou des réglementations actuels.
- Coût du traitement : les patientes et patients doivent être informés du fait que les traitements de préservation de la fertilité sont remboursés par les caisses-maladie :
 - Chez les enfants post-pubères, les femmes et les hommes adultes de moins de quarante ans (jusqu'au dernier jour avant le 40^e anniversaire). La préservation de la fertilité n'est pas remboursée chez les enfants prépubères.
 - En cas de pathologie maligne nécessitant un traitement gonadotoxique, avec risque d'aménorrhée/azoospermie persistante provoquée par le traitement de >20% (depuis le 01.07.2019).
 - En cas de pathologie non maligne nécessitant un traitement gonadotoxique, avec risque d'aménorrhée/azoospermie persistante provoquée par le traitement de >20%.
Chez les femmes et les hommes qui reçoivent une transplantation de cellules souches (01.07.2020).

Les traitements suivants sont remboursés :

- Femmes : stimulation ovarienne avec extraction d'ovocytes et cryoconservation des ovocytes. Résection, cryoconservation et réimplantation de tissu ovarien.
- Hommes : cryoconservation du sperme, extraction de spermatozoïdes à partir du tissu testiculaire (TESE).
- Conservation : la conservation des gamètes et du tissu gonadique est remboursée pendant un maximum de cinq ans. Le remboursement de la conservation peut être prolongé de cinq ans supplémentaires en cas d'insuffisance ovarienne persistante / d'azoospermie.

Afin d'indiquer et de procéder à une préservation de la fertilité, les centres doivent :

- être multidisciplinaires ;
- participer à un programme de contrôle de la qualité multicentrique et tenir un registre des procédures de préservation de la fertilité chez les femmes et les hommes atteints d'un cancer ou être affiliés à un centre de ce type.

Les agonistes de la Gn-RH sont prescrits hors indication pour la préservation de la fertilité et ne sont pas remboursés pour cette indication.

- Il est nécessaire de parler des complications durant le traitement (syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hémorragie, infection, etc.) et du fait que le succès d'une PMA ne puisse être garanti (réponses ovariennes et qualité du sperme insuffisantes).
- Il faut en outre discuter de l'intervalle de temps à respecter avant la grossesse et préciser que cet intervalle dépend de la guérison complète du cancer. La consultation d'un psychologue ou un soutien psychologique ponctuel dans cette prise de décision difficile sous contrainte du temps sont utiles dans ces moments de grande vulnérabilité et doivent être également envisagés.

Date : août 2018 / Révision : le 14 septembre 2020

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
Ia Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.	A Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib)
Ib Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.	
IIa Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.	B Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendations. (Evidence levels IIa, IIb, III)
IIb Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	
III Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.	C Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level IV)
IV Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.	Good practice point <input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Guideline RCOG Nr. 44, 2006

Déclaration de conflit d'intérêts :

I. Streuli : Membre du comité du « Réseau romand de cancer et fertilité », membre consultatif du Human Swissmedic Expert Committee, HMEC

M. von Wolf : Membre du comité de FertProtekt Netzwerk e.V., du Special Interest group « Fertility Preservation » de l'ESHRE et de l'International Society for Fertility Preservation, ISFP. Membre du Human Swissmedic Expert Committee, HMEC

R. Stiller : Aucun

N. Vulliemoz : Membre du comité du « Réseau romand de cancer et fertilité »

D. Wunder : Aucun

J. Benard : Aucun

L. Perey : Membre du comité du « Réseau romand de cancer et fertilité »,

A. Ahler : Aucun

A. Santi : Aucun

M. Xie : Aucun

Bibliographie : disponible auprès des auteurs

La commission qualité de gynécologie suisse / SGGO émet des guidelines et des avis d'experts avec le plus grand soin – toutefois la commission qualité de gynécologie suisse / SGGG ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants sont à respecter dans tous les cas, notamment les indications concernant la posologie.

Du point de vue de la commission, les guidelines et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Des modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.