

PRESERVATION DE LA FERTILITE CHEZ LA FILLE EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

Une grossesse pourrait être possible après un cancer pédiatrique guéri par un traitement à haut risque de causer une infertilité. Les possibilités de préservation de la fertilité doivent être abordées le plus tôt possible, dès qu'un traitement potentiellement stérilisant est prévu.

1. Situations oncologiques :

Introduction

Grâce à l'amélioration de la prise en charge et de la diversification des traitements ces 40 dernières années, plus de 75% des enfants présentant un cancer peuvent être actuellement guéris. Ces progrès se sont effectués notamment grâce à l'intensification des traitements. Malheureusement, certains sont hautement délétères pour la fonction ovarienne. Dans l'ensemble, environ 15% des enfants auront une fonction reproductive compromise par les traitements anticancéreux reçus.

Les **traitements à haut risque d'infertilité** utilisés en pédiatrie sont :

1. Les alkylants à haute dose (Cyclophosphamide, Ifosfamide, Busulfan, Thiotepa, Melphalan)
2. L'irradiation corporelle totale (TBI)
3. L'irradiation pelvienne
4. Chirurgie ovarienne touchant les deux ovaires

Leucémies aigues lymphoblastiques et myéloblastiques

Pour certains enfants leucémiques présentant une situation à haut risque de rechute, une greffe de moelle ou de cellules souches allogéniques est envisagée et proposée si un donneur est identifié. Celle-ci a lieu après une mise en rémission complète de la maladie par de la chimiothérapie et un conditionnement myéloablatif pouvant contenir des alkylants à hautes doses et/ou une irradiation

corporelle totale. La question de **la préservation de la fertilité** doit être abordée dès qu'une greffe est envisagée et effectuée avant le conditionnement.

Tumeurs solides et lymphomes

Dans certains cas de tumeurs solides abdominales même localisées (tumeur de Wilms, neuroblastome, rhabdomyosarcome, maladie de Hodgkin, etc), une irradiation abdominale et/ou pelvienne est nécessaire. Dans ces situations, **une transposition des ovaires** doit être tout d'abord discutée.

Dans certaines pathologies tumorales avancées (neuroblastome, tumeur d'Ewing, rhabdomyosarcome, médulloblastome, lymphome, maladie de Hodgkin, etc), une intensification du traitement avec des hautes doses de chimiothérapie (alkylants) éventuellement suivie d'une greffe peut être proposée. Là encore, le risque d'infertilité est important et une **préservation de la fertilité** doit être discutée.

2. Situations cliniques non-oncologiques :

Syndromes myélodysplasiques, aplasies médullaires, déficits immunitaires et hémoglobinopathies sévères.

Dans certaines pathologies pédiatriques non (ou pré) cancéreuses, une **greffe de moelle ou de cellules souches allogéniques** peut également être proposée dans un but curatif. Dans ces conditions, un conditionnement est utilisé dont l'intensité et les modalités dépendent de la pathologie primaire, mais qui peut également compromettre la fertilité (alkylants). Là encore, la question de **la préservation de la fertilité** doit être abordée dès qu'une greffe est envisagée et effectuée avant le conditionnement. La question de la transmission génétique de mutations germinales à la descendance doit être aussi être discutée en fonction du diagnostic.

Options thérapeutiques de préservation de la fertilité

Toutes ces options doivent être discutées en réunion multidisciplinaire avant d'être proposées aux patientes et à leurs parents. Elles restent expérimentales et nécessitent un consentement écrit (patiente et parents).

Fillettes pré-pubères

Afin de préserver une fertilité future chez les fillettes pré-pubères, il existe actuellement que l'option expérimentale **d'une congélation de tissu ovarien**. Ce tissu pourrait par la suite être utilisé soit pour une **autogreffe de tissu ovarien** (avec l'avantage d'une possible restauration de la fonction endocrinienne mais avec le risque d'un ensemencement de cellules tumorales), soit pour **une maturation folliculaire in vitro**. Le meilleur moment pour réaliser l'intervention et la congélation du tissu ovarien doit être discuté de cas en cas. Pour les situations nécessitant un traitement stérilisant, elle devrait avoir lieu en tout cas avant. Toutefois, il pourrait y avoir un bénéfice à effectuer la congélation de l'ovaire après quelques cures de chimiothérapie (traitement d'une atteinte tumorale ovarienne potentielle).

Adolescentes pubères

Deux options sont possibles chez l'adolescente pubère :

1. **La congélation d'ovocytes matures** : cette méthode nécessite une stimulation ovarienne. Pour la grande majorité des pathologies oncologiques pédiatriques, le délai lié à la stimulation est incompatible avec la prise en charge médicale rapide, indispensable dans ces situations.
2. **La congélation de tissu ovarien** comme pour les filles pré-pubères

Evaluation de la fonction ovarienne avant et après la chimiothérapie

Aujourd'hui, l'évaluation de la réserve ovarienne avant l'instauration de la chimiothérapie peut se faire à n'importe quel jour du cycle menstruel par dosage de l'hormone anti-mullérienne (AMH). Cette mesure doit être effectuée avant d'initier la chimiothérapie afin d'avoir une valeur de base. Le taux d'AMH reflète la réserve ovarienne. La comparaison des valeurs d'AMH avant et après chimiothérapie notamment, 6 et 12 mois après, permettra d'affiner la prédiction des chances de récupération de la fonction ovarienne.

Protection ovarienne pendant la chimiothérapie

La chimiothérapie agit surtout sur les follicules ovariens en croissance. Chez les adolescentes pubères, la suppression de la fonction ovarienne par des analogues du GnRH a été proposée durant la chimiothérapie pour protéger l'ovaire. Même si le bénéfice de ce traitement reste débattu, il est habituel de le proposer. En effet, ce traitement permet également de supprimer les règles, limitant ainsi le risque d'hémorragies lors des épisodes de thrombopénie. Idéalement l'administration des analogues de GnRH, devrait être débutée 10 jours avant la chimiothérapie.

Références

1. British Fertility Society, Working group, A strategy for fertility services for survivors of childhood cancer, 2003
2. JS Jeruss et al. Preservation of Fertility in Patients with cancer. N Engl J Med 2009, 360:902-11
3. C.J- Poirot et al. Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer. Pediatr Blood Cancer 2007, 49:74-78.
4. K. Oktay et al. Fertility preservation medicine. A new field in the care of young cancer survivors. Pediatr Blood Cancer 2009, 53:267-73.