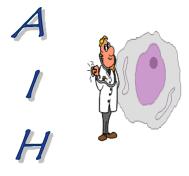


Stéphanie Harel



Généralités

- Hémopathie fréquente.
- 2 à 5 cas/100000 chez l'homme et 1 à 2 cas/100000 chez la femme
- 2 pics de fréquence: 30 ans et 55 ans.
- 80 à 90% de guérison avec les traitements actuels.
- Prise en charge des effets secondaires de ces traitements: question de 1^e ligne.



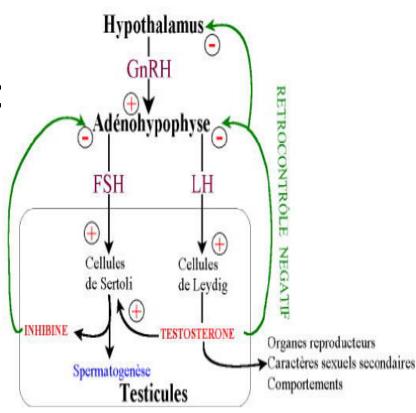
Méthodes d'évaluation

Epidémiologie

Prise en charge

Méthodes d'évaluation

- Spermogramme
- Dosages hormonaux:
 - -FSH (↑)
 - -Inhibine B (↓)
 - Bon reflet de la spermatogénèse
- Aucun intérêt des dosages de testostérone et de LH



Au diagnostic

Spermogramme anormal avant traitement

○ 80% n=131 Sieniawski et al. Ann Oncol. 2008

73% n=26
 Sieniawski et al. Blood. 2008

∘ 70% n=158 Rueffer et al. Ann Oncol. 2001

- Raisons exactes?
 - Epithélium germinal lésé
 - Perturbation de l'axe hypothalamohypophysaire
 - Impact des cytokines sur la spermatogénèse

Après traitement

- Risque d'infertilité variable selon le traitement
- Radiothérapie seule < Chimiothérapie sans alkylants < Chimiothérapie avec alkylants.
- Présence d'agents alkylants: facteur de risque principal.
- Risque proportionnel à la dose.



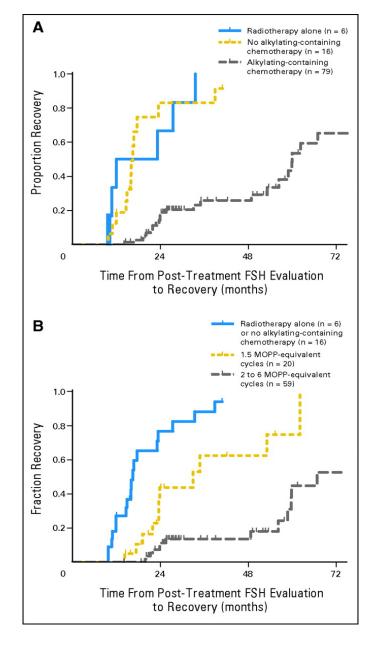
- BEACOPP: entre 90 à 100% de spermogramme anormal ou de FSH /.
- Pas de différence BEACOPP standard et escalade de doses.
- COPP/ABV: entre 60 à 91% en fonction du nombre de cures
- Chimiothérapie sans agents alkylants (ABVD):
 0 à 8% de diminution de la fertilité
- Radiothérapie seule: 2 à 11%.

Sieniawski et al. Blood. 2008 Van der Kaaij et al. J Clin Oncol. 2007 Sieniawski et al. Ann Oncol. 2008



Récupération

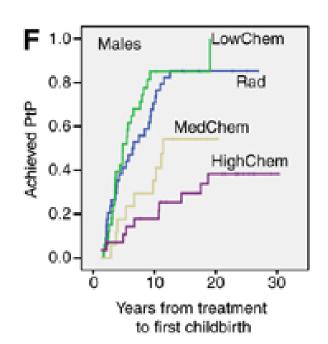
- Dépend de la dose d'agents alkylants
- Peut prendre plusieurs années



van der Kaaij, M. A.E. et al. J Clin Oncol; 25:2825-2832 2007



- 269 hommes, 15 ans d'observation
- 63% de paternité spontanée
- 10 paternités par PMA, sur 13 tentatives





- Utilisation du sperme cryoconservé dans 7,5% des cas (57 mois post-traitement)
- Différentes techniques selon la qualité du sperme, le nombre de paillettes et le bilan féminin
 - Insémination intra-utérine (IIU). 19%.
 - Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). 35,3%.
 - Fécondation in-vitro (FIV). 27,3%.
 - 1 chance sur 2 d'avoir un enfant

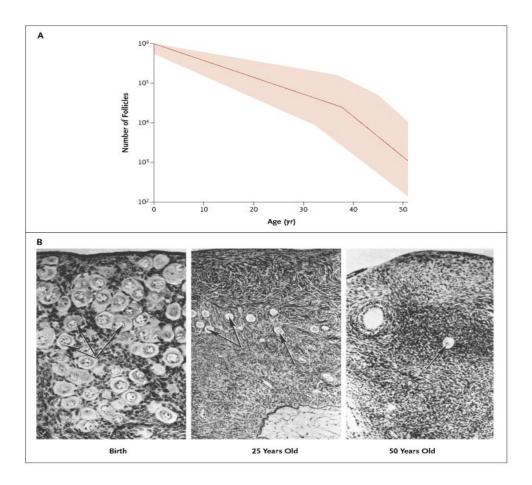


Physiopathologie

Epidémiologie

Méthodes de préservation de la fertilité





Diminution du nombre d'ovocytes en fonction de l'âge Lobo. N Engl J Med. 2005

Décroissance de la fertilité parallèle

Premature Ovarian Failure

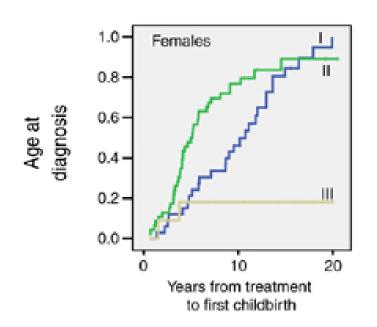
- Ménopause précoce (avant 40 ans)
- Aménorrhée hypergonadotropique
- Quasi-disparition de la fertilité normale
- Etude de la réserve ovarienne:
 - Pas de recommandations
 - Test le plus performant: association échographie ovarienne et dosage inhibine B (Loverro et al. Hematology 2007)

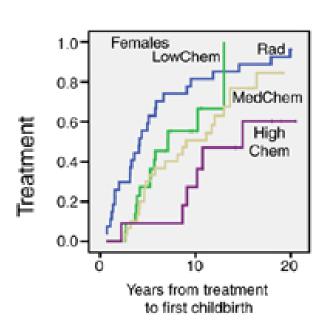


- 1 Etude rétrospective allemande, étude des cycles menstruels.
- 405 femmes contactées. Recul: 3.2 ans
- 19.3% d'aménorrhées
- Facteurs de risque d'aménorrhées :
 - BEACOPP doses croissantes (67% d'aménorrhées, vs 32.4% avec BEACOPP standard)
 - Age supérieur à 30 ans
 - Stade IV
 - Absence de contraception



- 184 femmes
- 75% de grossesse spontanée
- 1 naissance par PMA sur 2 tentatives





Kiserud et al. Brit J Cancer. 2007

Méthodes de préservation de la fertilité

- Analogues de la LH-RH
- Cryoconservation de tissu ovarien
- Cryoconservation d'ovocytes
- FIV et congélation embryonnaire
- Transposition ovarienne

Analogues de la LH-RH

- Diminuerait l'atrésie folliculaire
- Modèles animaux
- 1 essai randomisé
 - Decapeptyl mensuel vs. Placebo
 - Diminution de la POF (3% vs 37%)
 - Même nombre de grossesses spontanées dans les 2 bras.

Blumenfeld et al. Fertil Steril. 2008

 1 essai à Saint-Louis : pas d'amélioration des dosages hormonaux



- Congélation en masse des follicules et du cortex ovarien
- Protocole de congélation soigneusement établi
- Tous les follicules matures ou en croissance sont détruits. Seuls les follicules primordiaux survivent.
- Nécessité d'une maturation



Autogreffe d'ovaire

- En position <u>orthotopique</u>, fertilité naturelle
- En position <u>hétérotopique</u>, nécessité d'une FIV pour obtenir une grossesse.
- Risque d'autogreffe de cellules cancéreuses considéré comme faible dans maladie de Hodgkin.
- Examen anatomopathologique indispensable.



- Maturation folliculaire in vitro (MIV)
 - Piste intéressante mais technique non maîtrisée pour l'instant dans l'espèce humaine.
- Xénogreffe
 - Problèmes éthiques
 - Risque de transmission d'agents infectieux
 - Risques d'altération du patrimoine génétique

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Fertil Steril. 2008
Aubard et al. Gynécol Obstr Fertil. 2002



- 6 cas rapportés de grossesses menées à terme dans le monde.
- Ampute de 50% le capital folliculaire.
- En France, données du GRECOT (Groupe de Recherche et d'Etude sur la Cryoconservation Ovarienne et Testiculaire):
 - En 2007, 443 prélèvements.
 - Environ le moitié pour des hémopathies dont 75 cas de Hodgkin.
 - Avant conditionnement de greffe.
 - Pas de grossesse menée à terme.

Cryopréservation d'ovocytes

Matures :

- nécessité d'une stimulation ovarienne préalable.
- Ovocytes MII fragiles. Résultats décevants jusqu'à présent
- Amélioration des techniques de congélation: vitrification. Regain d'intérêt.

Immatures :

- Maturation in vitro.
- Ovocytes GV moins fragiles.

Cryopréservation d'embryons

- Méthode maîtrisée et la plus efficace
- 20 à 30% de grossesse par transfert de 2 ou 3 embryons
- Nécessite :
 - une stimulation ovarienne (délai: 4 à 6 semaines)
 - un partenaire mâle ou un don de spermatozoïdes

Conclusions

- Avant chimiothérapie type ABVD:
 - -Pas de GnRH en dehors d'essais cliniques
 - -Pas d'indication à une technique invasive
- Avant conditionnement d'allogreffe:
 - Femmes pubères avec un compagnon : cryopréservation d'embryons
 - Adolescentes, pas de compagnon: proposer un recueil de tissu ovarien
- A discuter au cas par cas :
 - -BEACOPP
 - Traitement intensif type BEAM



- Pr Pauline Brice, Saint-Louis
- Pr Ferme, Institut Gustave Roussy
- Pr Catherine Poirot, La Pitié-Salpetrière
- Dr Isabelle Berthaut, Tenon

AIH