

	
<b>Unité d'onco-hématologie pédiatrique</b>	
<b>Prise en charge de la fertilité</b>	
Codification : IT 3.3.2.19.	Rédacteur : Dr S. Taque
Date d'application : 09/09/2008	Approbateur : Dr GANDEMER, Responsable d'Unité : Pr T. LAMY, Directeur Programme JACIE
N° de version du document : 1	Gestionnaire : N. LE HELLO, secrétaire
Destinataires du document	: Médecins du Service d'hématologie clinique adulte Médecins de l'Unité d'onco-hématologie pédiatrique Responsable du CECOS
Modifications depuis la version précédente	: NA

**1 - But et objet**

Ce document a pour but de référencer les procédures de prise en charge de la fertilité chez les patients pris en charge dans les service d'hémo-oncologie pédiatrique et hématologie adulte.

**2 - Exigences à appliquer**

Ce protocole est destiné à tous les médecins (seniors et internes) et infirmières des services d'hématologie adulte et pédiatrique.

**3 - Responsabilités**

Les médecins des services d'hématologie adulte et d'hémo-oncologie pédiatrique sont responsables de l'information au patient et aux parents des enfants traités des problèmes de toxicité gonadique et de risque d'embryo-foetopathies. Ils sont également responsables des prescriptions de thérapeutiques préventives.

Les chirurgiens sont responsables de prélèvement testiculaire ou ovarien.

Les médecins du CECOS sont responsables de l'information au patient, du prélèvement de sperme et du stockage des prélèvements réalisés.

Les infirmier(e)s sont responsables de la surveillance du patient, du relevé des prescriptions, de la bonne administration des traitements médicamenteux

**4 - Définitions**

N/A

## 5 - Actions et méthodes

Les patients à risque de problème liés à la fertilité doivent être identifiés rapidement pour que des stratégies de prévention ou de traitement puissent être mises en route en adéquation avec la prise en charge spécifique de l'hémopathie ou du cancer.

- **5.1. Conservation de la fertilité : généralités**

Le problème de la fertilité doit être envisagé avant la mise en route du traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie. A efficacité thérapeutique équivalente, le médecin doit proposer le traitement le moins gonadotoxique en accord avec le patient.

Si le traitement est connu pour entraîner une infertilité, toutes les possibilités de préservation de la fertilité doivent être explorées, sans toutefois entraîner de retard déraisonnable au traitement de la pathologie maligne.

- **5.2. Contraception**

Du fait de l'effet mutagène de la chimiothérapie et de la radiothérapie, un moyen de contraception doit être proposé au patient (préservatif ou traitement progestatif au long cours chez les femmes). La contraception peut nécessiter une consultation spécialisée en gynécologie.

- **5.3. Préserver la fertilité – patient de sexe masculin**

- **5.3.1. Prélèvement de sperme**

Chez les patients pubères, on peut proposer un prélèvement de sperme au CECOS. Un rendez-vous est pris auprès du Pr Le Lannou qui informe le patient des modalités du prélèvement et de la conservation du sperme. Des sérologies virales sont réalisées au patient (Hépatite B, C, HIV, toxoplasmose, CMV, EBV, Syphilis). En pédiatrie, les modalités du prélèvement sont de nouveau expliquées par un médecin ou un infirmier de préférence de sexe masculin. Il est par ailleurs préférable que le patient s'abstienne d'activités sexuelles dans l'intervalle.

En fonction de la qualité du sperme, un certain nombre d'échantillons sont congelés et le patient est informé par le personnel du CECOS de la qualité du recueil.

Si le patient a déjà reçu de la chimiothérapie, un recueil est théoriquement possible, mais sans que l'on puisse assurer au patient une possible utilisation de ce recueil puisque nous n'avons pas d'information sur la sécurité du produit. L'intérêt de ce recueil doit être discuté avec le patient, le médecin du CECOS et le médecin hématologiste.

- **5.3.2 Conservation de tissu testiculaire**

Une conservation de tissu testiculaire peut être proposée :

- aux patients prépubères chez qui on prévoit de réaliser une greffe de CSH avec un conditionnement myéloablatif (busulfan ou irradiation corporelle totale), les patients atteints de maladie de hodgkin nécessitant une irradiation pelvienne ou une patiente traitée par de forte dose d'Ifosfamide (Sarcome d'Ewing).
- Cette technique n'est pas proposée aux patients atteints de leucémie du fait de la possibilité d'atteinte testiculaire.

La décision est prise pour chaque patient conjointement avec le médecin hématologiste ou le cancérologue, le médecin de la reproduction et le chirurgien. L'entretien et le recueil du consentement

en vue de la conservation gonadique sont réalisés avec le patient et/ou ses parents s'il est mineur et le médecin du CECOS. Il s'agit encore d'une technique expérimentale, et en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de savoir si une procréation sera possible avec cette méthode.

La procédure de prélèvement consiste en :

- Entretien et recueil du consentement en vue de la conservation gonadique avec le patient et/ou les parents réalisé par un médecin du CECOS.
- Si le consentement écrit n'a pu être recueilli lors de l'entretien avec un médecin du CECOS, recueil du consentement du patient et /ou des parents s'il est mineur par l'équipe de cancérologie avant le geste chirurgical.

Chaque fois que cela est possible, prélever avant toute chimiothérapie (au moment de la pose du cathéter, de la biopsie...) ou lors de la chirurgie d'exérèse de la tumeur. S'il n'y a pas de chirurgie d'exérèse, prévoir le prélèvement le plus tôt possible entre 2 cures de chimiothérapie.

Avant le prélèvement :

- Sérologies virales à envoyer au CECOS (HIV et Ag p24, hépatites B, C, Ag Hbs, toxoplasmose, CMV, EBV, Syphilis)
- Lors d'un prélèvement au bloc opératoire : le tissu doit parvenir au CECOS impérativement avant midi (la technique de conditionnement et de congélation des tissus gonadiques demande 6 heures au laboratoire.)
- Réaliser une biopsie testiculaire d'un volume de 0.2 à 0.3 cm<sup>3</sup>.
- Milieu de transport : le prélèvement est placé dans un milieu de culture de type Fercult Hepes (fourni par le CECOS) et conservé à température ambiante.
- Mode d'acheminement au CECOS : par un coursier de l'Hôpital (temps d'acheminement de moins de 30 minutes).

Le médecin du CECOS recevra régulièrement des nouvelles de l'état de santé du patient. Le patient recevra annuellement un courrier du CECOS pour confirmation de la poursuite de la conservation du tissu germinale.

- **5.4. Préserver la fertilité – patiente de sexe féminin**

- **5.4.1 Conservation d'embryon**

- Si la patiente est en âge de procréer et qu'elle a un partenaire régulier, il est possible de conserver des embryons. C'est un processus complexe qui nécessite un délai de 4 à 12 semaines avant le début de la chimiothérapie. Cela peut être proposé en phase de rémission de la maladie ou chez une patiente avec une LMC avec un nombre de leucocytes contrôlés ou chez un patient dans l'attente d'une greffe.

- **5.4.2 Conservation d'ovocytes et de tissu ovarien**

- Le prélèvement d'ovocytes est réalisable chez une fille pubère, avec un délai de mise en route du traitement raisonnable.

- Le prélèvement de tissu ovarien est à proposer :

- aux patientes chez qui on prévoit de réaliser une greffe de CSH avec un conditionnement myéloablatif (busulfan ou irradiation corporelle totale), les patientes atteints de maladie de hodgkin nécessitant une irradiation pelvienne ou une patiente traitée par de forte dose d'Ifosfamide (Sarcome d'Ewing).
    - aux patientes qui ne sont pas en âge de procréer ou qui n'ont pas de partenaire régulier ou lorsque le délai du début d'un traitement ne permet pas un recueil d'ovocytes.

La décision est prise pour chaque patient conjointement avec le médecin hématologiste ou le cancérologue, le médecin de la reproduction et le chirurgien. L'entretien et le recueil du consentement en vue de la conservation gonadique sont réalisés avec le patient et/ou ses parents s'il est mineur et le médecin du CECOS. Il s'agit encore d'une technique expérimentale, et en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de savoir si une grossesse sera possible avec cette méthode.

La procédure de prélèvement consiste en :

- Entretien et recueil du consentement en vue de la conservation gonadique avec le patient et/ou les parents réalisé par un médecin du CECOS.
- Si le consentement écrit n'a pu être recueilli lors de l'entretien avec un médecin du CECOS, recueil du consentement du patient et /ou des parents s'il est mineur par l'équipe de cancérologie avant le geste chirurgical.

Chaque fois que cela est possible, prélever avant toute chimiothérapie (au moment de la pose du cathéter, de la biopsie....) ou lors de la chirurgie d'exérèse de la tumeur. S'il n'y a pas de chirurgie d'exérèse, prévoir le prélèvement le plus tôt possible entre 2 cures de chimiothérapie.

- Echographie pelvienne pour visualisation des ovaires avant le prélèvement.
- Sérologies virales à envoyer au CECOS (HIV et Ag p24, hépatites B, C, Ag Hbs, toxoplasmose, CMV, EBV, Syphilis)
- Lors d'un prélèvement au bloc opératoire : le tissu doit parvenir au CECOS impérativement avant midi (la technique de conditionnement et de congélation des tissus gonadiques demande 6 heures au laboratoire.)
- Prélever un demi ovaire d'un seul côté (voire la totalité chez les petites filles où l'ovaire est très petit).
- Milieu de transport : le prélèvement est placé dans un milieu de culture de type Fercult Hepes (fourni par le CECOS) et conservé à température ambiante.
- Mode d'acheminement au CECOS : par un coursier de l'Hôpital (temps d'acheminement de moins de 30 minutes).

Le médecin du CECOS recevra régulièrement des nouvelles de l'état de santé du patient. Le patient recevra annuellement un courrier du CECOS pour confirmation de la poursuite de la conservation du tissu germinal.

#### 5.4.3. Traitement hormonal

Pour les patientes adultes et les adolescentes qui présentent une insuffisance ovarienne, un traitement hormonal doit être proposé. Des dosages hormonaux sont à réalisés 3 mois, 6 mois et 12 mois après le traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie.

En pédiatrie, le médecin hématologiste surveille la croissance staturo-pondérale, l'apparition de la puberté et réalise les dosages hormonaux nécessaire au dépistage d'un hypogonadisme. Si besoin, l'adolescent est adressé en consultation d'endocrinologie pédiatrique et / ou de gynécologie. L'hypofertilité ou la stérilité est abordée avec l'enfant et ses parents avant le traitement gonadotoxique puis lors des consultations de suivi en adaptant le discours médical à l'âge et la maturité du patient. Un suivi psychologique peut être proposé.

- **5.5. Utilisation des matériels stockés**

Un délai raisonnable doit être ménagé avant l'utilisation des tissus ou cellules congelés. On conseille, par habitude, un intervalle de 2 ans entre la fin du traitement et la mise en route d'une procréation.

- **5.6. Traitement entraînant des troubles de la fertilité**
  - Irradiation des gonades (pelvis, y compris la TBI)
  - Chimiothérapie :
    - Agents alkylants : Busulfan, Carmustine, CCNU, Cyclophosphamide, Ifosfamide et Melfalan
    - Vinblastine
    - Cytarabine
    - Cisplatine, Procarbazine

Certaines combinaisons de chimiothérapie peuvent entraîner des diminutions de fertilité et il est difficile au niveau individuel de prédire la fonction gonadique.

## 6 - Documentations et renvois

Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT handbook. 5th edition. Chapter 11- Graft versus host disease : p228 – 233.

## 7 - Enregistrements

Dossier greffe du patient