



Pr Patrick Hohlfeld



Pr Jean-Bernard Dubuisson

### Réseau Romand de Cancer et Fertilité

Contact: 079 503 60 99 <http://www.grssgo.ch>

#### Pour la gynécologie et la médecine de la reproduction

Dre A.Ambrosetti-Jenny, Dpt gynécologie et d'obstétrique, HUG (coord.)

Dre M.Bellavia, Dpt gynécologie et d'obstétrique, CHUV (coord.)

Dre M-P. Primi, Dpt gynécologie et d'obstétrique, CHUV

Dre D. Wunder, PD-MER, Dpt gynécologie et d'obstétrique, CHUV

#### Pour l'onco-hématologie médicale:

Dre A.Rosselet-Christ, service d'hématologie, CHUV

Dre C.Helg, PD, service d'hématologie, HUG

#### Pour l'oncologie médicale :

Dr Nicolas Ketterer, PD, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), CHUV

Dr L.Perey, Médecin chef d'oncologie, Hôpital de Morges, GHOL

Dr K.Zaman, Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), CHUV

#### Références bibliographiques

- Meiorow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, Slyusarevsky E, Amariglio N, Schiff E, Rechavi G, Nagler A and Ben Yehuda D. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. Human Reproduction Vol 23, N°5 pp. 1007-1013, 2008.
- Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM, Fertility after treatment for Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2002; 13 Suppl 1 :138-47.
- Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I, Themmen AP, de Jong FH, Sooneveld P, Laven JS, Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. Hum Reprod. 2008. March ; 23(3) : 674-8.
- Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ: Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin Lymphoma. Fertil Steril 2008 Jan; 89 (1): 166-78.
- Azem F, Samara N, Cohen T, Ben-Yosef D, Almog B, Lessing JB, Goor O, Amit A, Assessment of ovarian reserve following ovarian tissue banking and/or GnRH-a co-treatment prior to chemotherapy in patients with Hodgkin's disease. J. Assist Reprod Genet (2008) 25:535-538.

## LEUCEMIE AIGUE / LYMPHOME PRESERVATION DE LA FERTILITE



- Une grossesse est possible après un cancer
- Aborder les questions de fertilité le plus tôt possible
- Le Réseau Romand guide la patiente et son médecin

#### Introduction

Les femmes en âge de procréer qui présentent un lymphome ou une leucémie aiguë ressentent la nécessité que la problématique de leur fertilité soit discutée dans le contexte de leur maladie et de son traitement. Les études rétrospectives montrent qu'une grossesse survenant après une leucémie aiguë ou un lymphome n'augmente pas le risque de récurrence.

Les traitements peuvent induire une aménorrhée ou une infertilité, transitoire ou définitive. Le rôle du médecin est d'informer la patiente sur ses chances de récupérer une fonction ovarienne et sur les chances réelles de grossesse après de tels traitements.

Le désir de grossesse devrait être discuté avec une équipe multidisciplinaire dès l'annonce du diagnostic de leucémie aiguë ou de lymphome.

#### Leucémie aiguë

La leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique est une urgence thérapeutique qui nécessite la mise en route d'un traitement par polychimiothérapie dans les jours suivant le diagnostic. Ce délai ne permet en général pas d'envisager une stimulation ovarienne d'urgence. En raison de la présence de cellules leucémiques dans le sang et de nombreux organes, le prélèvement de tissu ovarien n'est pas indiqué avant traitement, le risque potentiel de contenir des cellules cancéreuses étant trop élevé.

Le traitement des leucémies aiguës comprend plusieurs cycles de chimiothérapie combinant différents médicaments cytotoxiques (cure d'induction, cures de consolidation +/- traitement d'entretien). Ces traitements ont des toxicités systémiques considérables et requièrent des hospitalisations de plusieurs semaines. Le pronostic est variable en fonction de différents facteurs de risque ; un taux de guérison proche de 75% est obtenu dans les leucémies à bas risque alors qu'il n'est que de 5-15% dans les leucémies à haut risque.

Une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est en général proposée aux patientes jeunes à haut risque de récurrence.

Le traitement de chimiothérapie et parfois la maladie de base induisent une aménorrhée chez la plupart des patientes ; le risque d'aménorrhée et d'infertilité permanente semble relativement faible (< 15%) avec les associations standards de médicaments cytotoxiques utilisés, mais il est élevé si une allogreffe est proposée (>90%).

L'évaluation de la fonction ovarienne et l'indication à un traitement par procréation médicalement assistée (PMA) après le traitement de chimiothérapie d'induction et de consolidation peut être discuté dans certains cas, en fonction des caractéristiques de la leucémie (facteurs pronostics, réponse au traitement).

### Lymphome

La prise en charge par chimio-(immuno)thérapie combinée des lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens n'engendre qu'un risque très faible de stérilité après un traitement de première ligne. Il dépend de l'âge au diagnostic, du choix de la chimiothérapie initiale et de la dose cumulative administrée.

Selon le sous-type histologique, le stade initial, les chances de guérison sont de l'ordre de 50 à 90%.

Des mesures de préservation de la fertilité ne se justifient pas en règle générale avec des traitements standard de type ABVD ou R-CHOP.

En ce qui concerne la maladie de Hodgkin, il est à relever que les patientes traitées par le schéma BEACOPP ont un risque de stérilité à long terme de l'ordre de 50%. De plus, ces traitements sont parfois associés à une radiothérapie comprenant les ovaires dans le champ d'irradiation. La fonction ovarienne peut alors être préservée par une oophoropexie préalable.

Le risque de stérilité est essentiellement lié à l'administration de chimiothérapies de sauvetage pour non réponse ou rechute de l'hémopathie maligne.

Des mesures de PMA devraient être systématiquement discutées chez des patientes atteintes d'une maladie de Hodgkin, en âge de procréer et traitées par le schéma BEACOPP.

### Situations particulières : allogreffe et autogreffe

Le plan de traitement des leucémies et/ou des lymphomes peut comprendre une intensification suivie d'une autogreffe ou d'une allogreffe. Cette modalité thérapeutique peut être envisagée en première ligne ou uniquement après une rechute de la maladie de base.

Le traitement de conditionnement à la greffe comprend soit une association d'agents alkylants à haute dose, soit une irradiation corporelle totale. Le risque de stérilité s'élève alors à près de 80-90%.

Plus récemment, il est envisagé d'entreprendre des mini-allogreffes, à conditionnement réduit, dont le risque de stérilité à long terme semble inférieur, mais encore difficilement chiffrable. Avant de procéder à toute auto-/ allogreffe, des possibilités de PMA devraient être discutées.

### Evaluation de la fonction ovarienne avant et après la chimiothérapie

Aujourd'hui l'évaluation de l'âge ovarien ou de la réserve ovarienne avant l'instauration de la chimiothérapie peut se faire par le dosage de l'hormone anti-mullérienne (AMH), à n'importe quel jour du cycle. Cette valeur aidera à estimer les chances de récupération d'une fonction ovarienne adéquate post-chimiothérapie. Son interprétation est complexe et reste du ressort du spécialiste, en tenant compte notamment de l'âge de la patiente, du compte folliculaire par ultrason, de l'anamnèse gynécologique et d'autres facteurs.

La comparaison des valeurs d'AMH avant et après traitement permettra de déterminer les chances de récupération de la fonction ovarienne.

### Protection ovarienne pendant la chimiothérapie

La chimiothérapie agit surtout sur les follicules ovariens en croissance. Ceci a motivé la suppression de la fonction ovarienne par des analogues de la GnRH durant la chimiothérapie pour protéger l'ovaire. Le bénéfice paraît cependant incertain car les résultats des études sont contradictoires. Certains semblent démontrer un possible bénéfice des GnRH-a associés à la chimiothérapie de type BEACOPP par exemple.

Des essais cliniques randomisés conduits chez des patientes atteintes de lymphome sont en cours. Idéalement l'administration des analogues de GnRH, devrait être débutée 10 jours avant la chimiothérapie («flare-up »).

### Mesures d'assistance médicale à la procréation envisageables

Une **stimulation ovarienne d'urgence** suivie d'une fécondation in vitro (FIV) menant soit à la congélation d'**ovocytes imprégnés (pré-embryons)**, soit à la congélation d'ovocytes matures.

La ponction d'**ovocytes immatures** (sans stimulation) suivie de maturation in vitro **MIV**. Les ovocytes obtenus, sont ensuite soit inséminés puis congelés au stade d'ovocyte imprégné soit congelés tels quels (non-fécondé).

Ces deux techniques n'altèrent pas la réserve ovarienne.

**Prélèvements d'ovaire** par laparoscopie pour congélation de fragments et utilisation ultérieure. Des techniques de maturation in-vitro des follicules immatures de l'ovaire sont en investigation. Ainsi, le risque de récurrence après re-transplantation pourrait être évité.

En revanche cette technique diminue la réserve ovarienne et donc les chances de grossesse spontanée.