

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**La préservation de la fertilité avant chimiothérapie
dans le mélanome**

Présentée et soutenue publiquement le 9 janvier 2012

Par Elodie Delahaix-Gasnereau

Jury

Président : Monsieur le Professeur Raymond Glantenet

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Laurent Mortier
Madame le Docteur Valérie Mitchell
Madame le Docteur Pascale Saint Pol**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Laurent Mortier

Sommaire

Introduction	1
Méthode.....	2
Résultats	3
A - Le mélanome et les chimiothérapies utilisées	3
1-Le Mélanome	3
1-1 Epidémiologie	3
1-2 Les facteurs de risques	5
1-3 Les formes anatomo cliniques.....	5
1-4 La classification	8
1-5 L'atteinte métastatique	9
1-6 Le pronostic	10
1-7 Conduite à tenir et traitement	12
1-8 Le suivi.....	17
1-9 Mélanome et grossesse.....	18
1-10 Conclusion.....	19
2- La toxicité des chimiothérapies sur la fertilité	19
B - L'assistance médicale à la procréation en France : aspects techniques et éthiques.....	24
1- L'AMP.....	24
1-1 Les techniques d'AMP	24
1-2 Les complications.....	25
1-3 Conclusion.....	25
2- La loi de bioéthique	26
2-1 Généralités.....	26
2-2 Conditions d'accès	26
2-2-1 Etre en couple	26
2-2-2 Un âge pour être parent.....	27
2-2-3 Etre vivant.....	28
2-3 L'information	30
2-4 La liberté de décision de l'équipe médicale	31
2-5 La préservation de la fertilité	31
2-6 La conservation des gamètes.....	32
2-7 La conservation des embryons	32
2-8 Conclusion	33
C - Les différentes techniques de préservation de la fertilité.....	33
1- Généralités	33
2- Chez la femme	33
2-1 La congélation embryonnaire	33
2-2 La congélation d'ovocyte mature	34
2-3 La cryopréservation de tissu ovarien	35
2-4 Le traitement hormonal	36
2-5 La maturation in vitro	37
3- Chez l'homme	37
4- Suivi et attente d'une reprise de la fertilité spontanée	38
4-1 Savoir si la femme a retrouvé une fertilité	38

4-2 Chez l'homme	40
4-3 La grossesse après	40
D - Cas clinique	40
1- Cas de madame V	40
2- Cas de monsieur A	41
3- Cas de madame C.....	41
Discussion.....	42
A- Protocole	42
1- Chez l'homme	42
2- Chez la femme.....	42
B- Fiche informative	45
1- Pour les hommes	45
2- Pour les femmes	46
Conclusion.....	47
Annexe 1	48
Annexe 2	50
Références bibliographiques	52

INTRODUCTION

La préservation de la fertilité est un nouvel enjeu dans la prise en charge des patients en oncologie. « L'oncofertilité » deviendrait-elle une nouvelle spécialité comme se le demande N. Chevalier ? (1)

En effet, avec des chimiothérapies de plus en plus efficaces, l'amélioration du pronostic et de la survie dans beaucoup de cancers, « la vie après la maladie » doit être pensée et abordée avec le patient. La parentalité peut être un projet essentiel. Plusieurs études mettent en évidence un défaut d'information des patients face aux possibilités de préservation de la fertilité. Paradoxalement, les oncologues reconnaissent l'importance de cette prise en charge mais évoquent un manque de temps pour l'aborder (2). Le vécu du cancer et son traitement sont souvent difficiles physiquement et moralement. C'est une lutte permanente pour la vie. Passer cette épreuve en évoquant d'emblée des projets réalisables après le traitement permet d'accepter la maladie plus sereinement et de ne pas réduire son existence au cancer. La fertilité mérite donc d'être prise en charge comme tout autre effet indésirable et même plus.

Si le mélanome au stade localisé est une tumeur de bon pronostic pour laquelle une exérèse chirurgicale suffit, il n'en demeure pas moins qu'au stade métastatique, le traitement par chimiothérapie est nécessaire. Les agents alkylants, très gonadotoxiques, sont utilisés. Jusqu'à maintenant, compte tenu du pronostic péjoratif de la maladie, la préservation de la fertilité était peu évoquée et prise en charge. Le but de ce travail est de la prendre en compte et d'adapter les pratiques aux nouvelles lois de bioéthique.

Devant l'évolution des lois de bioéthique, d'ailleurs révisées en 2011, indépendamment du pronostic, c'est un droit du patient de réaliser une préservation de gamètes dans le cadre de traitements toxiques.

Depuis peu, de nouvelles thérapeutiques sont en cours d'évaluation et pleines d'espoir afin d'améliorer le pronostic du mélanome. Leur innocuité ou toxicité sur la fertilité n'est pour le moment pas évaluée.

Chez l'homme, la cryopréservation de sperme est une méthode validée, simple et peu invasive. Chez la femme, en revanche, plusieurs techniques sont possibles. Mais certaines sont encore au stade expérimental ; d'autres nécessitent de différer le traitement de 3 semaines pour une stimulation ovarienne. Le choix des techniques sera différent en fonction des molécules, des patients et du degré d'urgence thérapeutique. Un protocole clair doit donc être réalisé.

La prise en charge de la fertilité doit aussi comprendre l'information du patient. En effet, comme dans beaucoup de cancers, l'annonce du diagnostic, du traitement est vécue comme un choc. A ce moment là, se projeter dans l'avenir est impossible pour le malade. Avec une fiche informative, le patient peut aborder le sujet quand il le souhaite.

METHODE

La recherche bibliographique a été effectuée avec différents portails dont science direct et pubmed.

Les sources utilisées pour la partie sur le mélanome sont les dernières recommandations de l’AJCC, l’ouvrage de Jean-Hilaire Saurat, Jean-Marie Lachapelle, Dan Lipsker et Luc Thomas : Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Afin d’avoir des précisions, des articles ont été sélectionnés à partir d’une recherche “mesh” sur pubmed avec les termes « melanoma » et « mortality », « melanoma » et « neoplasma ovarian », « Néoplasmes » et « Hormone-Dependent » et « Melanoma », « Melanoma et pregnancy » ; sur science direct, « incidence du mélanome en France ». L’ouvrage rédigé sous la direction du Professeur Bernard Grillo, Chimiothérapie et immunothérapie du mélanome, aux éditions espaces34 a été consulté. La lecture du plan cancer 2009-2013 et la « Dynamique d’évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France » (www.e-cancer.fr) ont permis d’évaluer la situation du mélanome par rapport aux autres cancers.

Concernant la bioéthique, l’analyse a été faite à partir des textes de lois disponibles sur www.legifrance.gouv.fr. Les rapports de la Mission Parlementaire d’Information et de l’Office Parlementaire d’Evaluations des Choix Scientifiques et Technologiques (OPESCT) sont sur le site de l’assemblée nationale (www.assemblee-nationale.fr), de même que le travail de législation comparée sur l’accès à l’AMP. Le comité consultatif national d’éthique, le conseil d’état et l’Agence de la biomédecine publient leurs rapports sur internet (www.ccne-ethique.fr, www.conseil-etat.fr et www.agence-biomedecine.fr). Les Etats généraux ont leur propre site : www.etatsgenerauxdelabioethique.fr/. Les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques de l’AMP de 2010 sont accessibles sur science direct.

L’EMC (le traité de médecine AKOS), rédigé par P. Granet et le site www.genethique.org ont été utiles afin de développer les techniques d’AMP.

Pour la préservation de la fertilité et la toxicité des chimiothérapies, les mots-clefs utilisés sont « fertility », « cancer », « assisted reproductive technics » (« ART ») et « ART », « ethic » (subheading, comitee), « middle aged » et « Limite de l’AMP chez l’homme » sur science direct.

Les rencontres avec le Dr Saint Pol et le Dr Decanter ont permis de connaître les spécificités locales et de mettre en place les protocoles de prise en charge des patients.

RESULTATS

A – LE MELANOME ET LES CHIMIOTHERAPIES UTILISEES

1- LE MELANOME

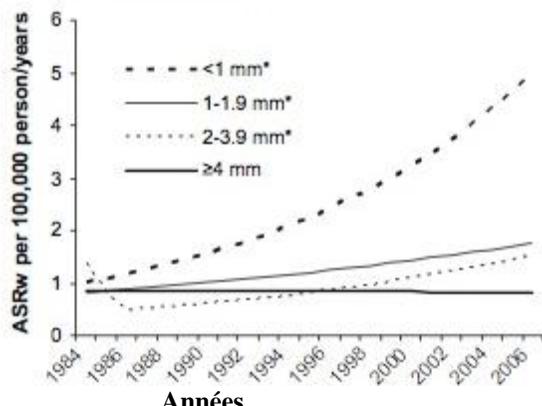
Le mélanome est une tumeur qui résulte de la prolifération de cellules mélanocytiques, pigmenté dans la majorité des cas ou achromique (3). Il touche préférentiellement la peau mais peut aussi atteindre l'œil, les méninges et les surfaces muqueuses. Dans 1 % à 4 % des cas, la découverte se fait par le biais de métastases sans primitifs retrouvés, le système immunitaire induirait une régression (4).

1-1 EPIDEMIOLOGIE

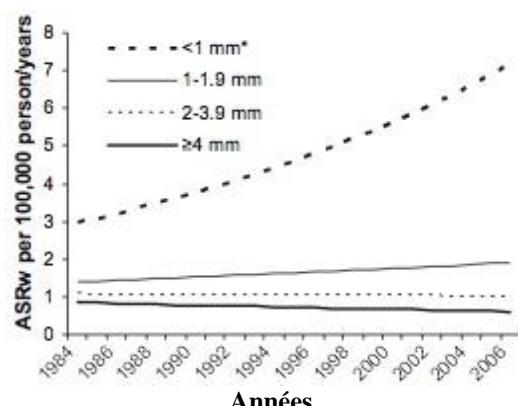
Selon l'OMS, en 2008, le mélanome serait le 6^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde et le 9^{ème} en France. Il serait le 7^{ème} chez l'homme dans le monde et le 11^{ème} en France (5-6).

Dans notre pays, il y a 8 000 nouveaux cas par an (5). Dans le monde, l'incidence des mélanomes est en augmentation, en particulier les tumeurs de moins de 1 mm. Mais on observe une stabilisation chez l'homme et une diminution chez la femme des mélanomes de plus de 4 mm (7). Le diagnostic plus précoce serait une des raisons de cette tendance, mais c'est une donnée controversée (6-7).

A : Indice de Breslow



B : Indice de Breslow



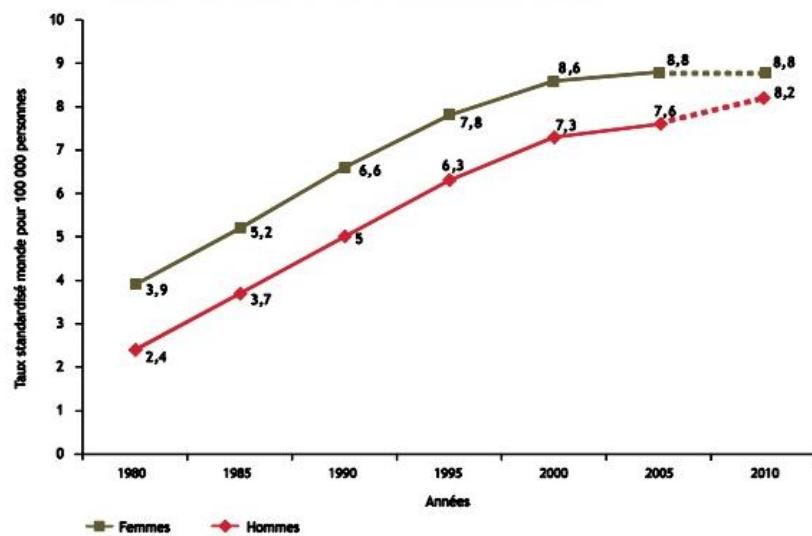
Evolution de l'incidence du mélanome chez l'homme (A) et chez la femme (B) en Irlande du Nord selon le Breslow entre 1984 et 2006 (7)

Les populations à peau claire et exposées au soleil sont les plus touchées (3). L'incidence est donc plus importante dans les pays nordiques (10-20 /100 000 habitants) et en Europe centrale (10-14/100 000 habitants) que dans les pays méditerranéens (3-5/100 000 habitants) (3-8). C'est en Australie qu'elle est la plus élevée avec 50 à 60 /100 000 habitants (3).

En France, l'incidence est plus importante chez les femmes, mais le taux de mortalité est supérieur chez le sexe opposé (5). Le taux de mortalité masculin est passé de 1,1 à 1,6/100 000 (entre 1983/1987 et 2003/2007). Chez la femme, il est passé de 0,9 à 1,1/100000. Toutefois cette croissance ralentit sur cette dernière période, évolution en partie liée au dépistage précoce (5).

Ces résultats peuvent être en partie expliqués par la localisation plus fréquente et de meilleur pronostic sur les extrémités chez la femme que le tronc, la tête et le cou, localisations préférentielles chez l'homme (7-9).

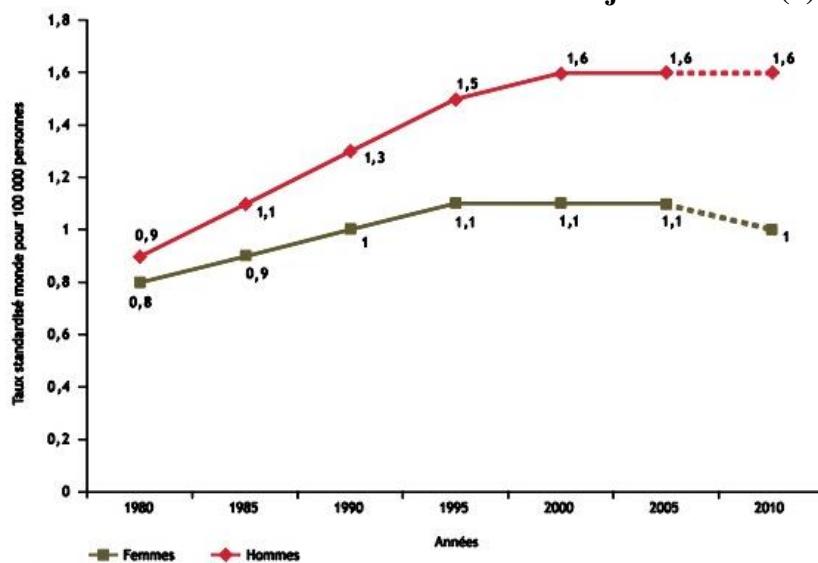
Evolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du mélanome cutané de 1980 à 2005 selon le sexe. Projection 2010 (5)



Source : [Belot A, 2008], [HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2010]

Traitements : INCa 2010

Evolution de la mortalité (taux standardisé monde estimé) du mélanome cutané de 1980 à 2005 selon le sexe. Projection 2010 (5)



Source : Belot A, 2008, InVS, Francim, HCL, INCa, Inserm, 2010

Traitements : INCa 2010

De manière générale, près de 3/4 des nouveaux cas sont diagnostiqués au-delà de 49 ans et seulement 28 % entre 15 et 49 ans (5). Mais il existe des disparités entre les sexes : l'augmentation de l'incidence chez les femmes se situe plus chez les 25/29 ans à cause de l'exposition solaire et aux UV, alors qu'elle touche les plus de 65 ans chez l'homme (6).

1-2 LES FACTEURS DE RISQUE :

L'exposition solaire intensive naturelle ou les séances d'ultraviolet en institut sont des facteurs de risque de mélanome qui ont fait l'objet de campagnes d'information (9-10).

La présence de nombreux naevi (congénitaux/atypiques) est un facteur individuel comme le phototype. Les personnes avec des cheveux blonds ou roux, des éphélides, une peau claire sensible aux érythèmes solaires sont plus à risque de développer un mélanome (10).

Un naevus congénital géant d'au moins 20 cm de diamètre ou atteignant plus de 5 % de la surface du corps doit être surveillé de façon rapprochée. On estime à 5 % leur risque de transformation maligne (10-11).

Cinq à dix pour cent des mélanomes sont familiaux avec une transmission polygénique par des gènes à forte pénétrance : CDK4, p14ARF, CDKN2A ou à faible pénétrance comme le M1CR, gène prédisposant dans certaines de ses variantes au mélanome dans la population blanche associé aux facteurs environnementaux (3-8-12). D'autres gènes seraient plus impliqués dans la progression que dans l'initiation tumorale comme les gènes PTEN, N-RAS et B-RAF (11).

Antécédent personnel ou familial de mélanome	Plus de 100 naevus ou plus de 20 naevus >5mm ou plus de 10 naevus atypiques ou plus de 50 naevus dont plus de 5 sont >5mm ou atypiques	Peau laiteuse ou éphélides ou cheveux roux ou blond vénitien ou auburn	Evaluation du risque
OUI	OUI	OUI OU NON	Risque majeur
NON	NON	OUI OU NON	Haut risque
NON	OUI	OUI	Risque moyen
		NON	
NON	NON	OUI	Peu de risque
		NON	

Evaluation pratique du risque de mélanome sur la base du phototype (11)

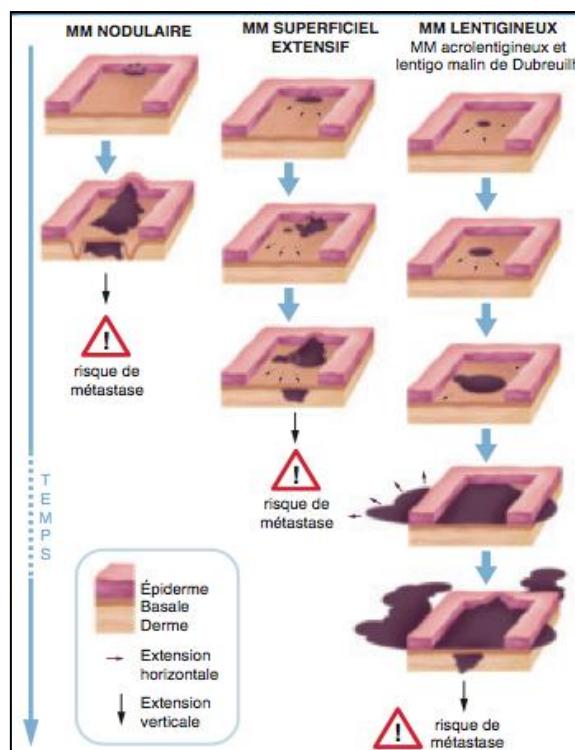
1-3 LES FORMES ANATOMO CLINIQUES

Le mélanome suit une croissance biphasique, dans un premier temps horizontale, phase sans risque métastatique puis verticale, phase invasive à haut risque métastatique. Cinq formes anatomo cliniques sont décrites et évoluent différemment.

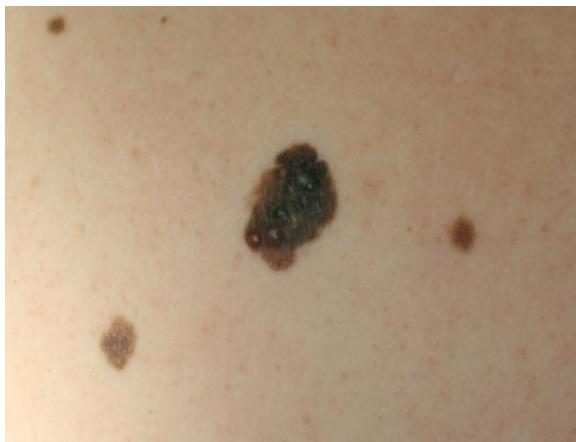
Le mélanome extensif superficiel ou «SSM» (superficial spreading mélanoma) représente 70 % des mélanomes, plus fréquent chez les personnes entre 40 et 60 ans. Il se développe lentement parfois aux dépens d'un naevus préexistant (12).

Vingt pour cent des mélanomes sont nodulaires. Leur croissance est rapide et verticale. Il apparaît le plus souvent de novo et touche majoritairement une population entre 50 et 60 ans (11-12).

Les mélanomes lentigineux se développent lentement. Le mélanome de Dubreuilh représente 5 à 10 % des mélanomes. On le retrouve majoritairement chez les personnes de plus de 65 ans (11-12). Le mélanome acrolentigineux, 2 à 10 % des mélanomes, est le plus fréquent des mélanomes dans les populations asiatique et africaine. Il est localisé sur les paumes, les plantes ainsi que les orteils et les ongles. Les mélanomes des muqueuses sont plus rares (1 % des mélanomes), ils se situent généralement sur la vulve, le gland ou la bouche mais aussi sur les fosses nasales, l'anus et le rectum. Le diagnostic est souvent tardif, donc de mauvais pronostic (11).



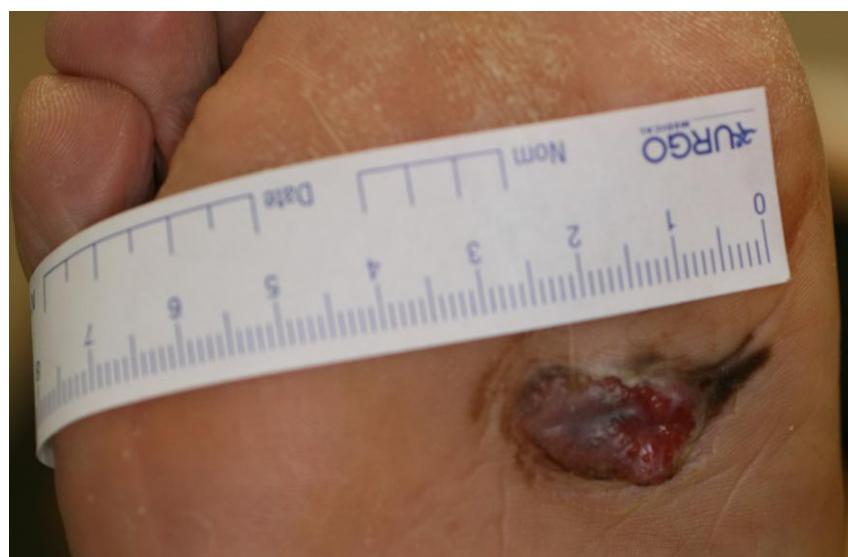
Histoire naturelle du mélanome et de ses différentes formes anatomo cliniques (10)



Mélanome SSM



Mélanome nodulaire



Mélanome acrolentigineux



Mélanome de Dubreuilh
(Photographies du service de dermatologie du CHRU de Lille)

1- 4 LA CLASSIFICATION

Deux classifications sont utilisées pour les mélanomes et déterminent la prise en charge : la TNM et « l'anatomic stage » (17).

T : tumeur primitive	Epaisseur (mm)	Ulcération/ index mitotique
T1	< ou = 1	a/ sans ulcération ou index mitotique <1/mm ² b/ avec ulcération ou index mitotique >1/mm ²
T2	1,01-2	a/ sans ulcération ou index mitotique <1/mm ² b/ avec ulcération ou index mitotique >1/mm ²
T3	2,01-4	a/ sans ulcération ou index mitotique <1/mm ² b/ avec ulcération ou index mitotique >1/mm ²
T4	>4	a/ sans ulcération ou index mitotique <1/mm ² b/ avec ulcération ou index mitotique >1/mm ²
Tx	Tumeur non évaluée	
T0	Tumeur primitive non retrouvée	
Tis	Mélanome in situ	
Ganglions lymphatiques régionaux	Nombre	Macro ou micrométastase
N1	1 ganglion	a/ micrométastases b/ macrométastases
N2	2-3 ganglions	a/ micrométastases b/ macrométastases c/ métastases en transit, satellites sans atteinte ganglionnaire
N3	4 ganglions ou plus, ou ganglions adhérents ou métastases en transit / ganglions satellites avec ganglions métastatiques	
Nx	Atteinte non évaluée	
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire détectée	
Métaстases à distance	Localisation	Taux de LDH
M1a	Métaстases à distance cutanées, sous-cutanées ou ganglionnaires	Normal
M1b	Métaстases pulmonaires	Normal
M1c	Autres sites viscéraux ou localisations métastatiques à distance	Normal Elevé
M0	Pas de métastases à distance détectées	

Regroupement en stades (“anatomic stage”) (17)

STADE	T	N	M
0	Tis*	NO	MO
IA	T1a	NO	MO
IB	T1b T2a	NO NO	MO
IIA	T2b T 3a	NO NO	MO
IIB	T3b T4a	NO NO	MO
IIC	T4b	NO	MO
IIIA	T1a-T4a	N1a-N2a	MO
IIIB	T1-4b	N1a-N2a	MO
	T1- 4a	N1b ou N2b ou N2c	MO
IIIC	T1-4b	N1b ou N2b ou N2c	MO
	Tout T	N3	MO
IV	Tout T	Tout N	M1

*Tis : carcinome in situ

1-5 L'ATTEINTE METASTATIQUE :

Les métastases sont plus fréquemment locorégionales (ganglionnaires et métastases en transit) (70 %) (13). Le délai de survenue est en moyenne de 3 ans pour les mélanomes avec un Breslow de moins de 1,5mm et d'un an et demi pour les tumeurs de plus de 3mm (14).

Elles peuvent apparaître sous différentes formes. Les adénopathies peuvent être cliniquement palpables ou détectées à l'imagerie. A l'inverse, les micrométastases lymphatiques sont mises en évidence uniquement par l'examen du ganglion sentinel (3). Les métastases appelées « satellites » sont à moins de 2 cm de la tumeur primitive contrairement aux métastases en transit qui sont situées entre 2 cm et le premier relais ganglionnaire (3).

Les métastases à distance peuvent atteindre tous les organes, particulièrement les poumons, le cerveau, les os, le foie, les ganglions lymphatiques mais aussi les ovaires (14). C'est une localisation rare mais importante à prendre en compte pour la préservation de la fertilité de la femme. Elles seraient sous diagnostiquées. En effet, dans une étude, 20 % des patientes décédées d'un mélanome avaient une atteinte ovarienne (15). Dans 60 % des cas, la localisation ovarienne est unilatérale (16).

1- 6 LE PRONOSTIC

Depuis quelques années, la survie augmente grâce au dépistage et aux campagnes d'information. De plus, les mélanomes indolents, de meilleur pronostic, sont plus fréquents donc accentuent cette tendance (9). Le pronostic et la survie sont complexes dans le mélanome, car de nombreux facteurs rentrent en compte et d'autres sont encore inconnus (17). Certains, déterminés par l'examen anatomopathologique, font partie de la classification « TNM » détaillée ci-dessus.

L'épaisseur de la tumeur, déterminée par l'indice de Breslow, est le facteur pronostic de survie le plus important dans les tumeurs localisées. Il correspond au « T » dans la classification TNM, mesure entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde) (17). Cependant, cet indice a des limites avec les zones de régression, témoins d'une activité du système immunitaire, qui le minorent artificiellement (11).

L'index mitotique a été ajouté dans la classification TNM de l'AJCC en 2009. Il permet de distinguer le stade T1a du T1b avec la présence d'ulcération, autre caractéristique influençant le taux de survie (17). En effet, avec une tumeur T1, le patient a 95 % de survie à 10 ans si l'index mitotique est moins de $1/\text{mm}^2$ et 88 % s'il est supérieur (18).

L'indice de Clark, moins fiable que le Breslow pour le pronostic, est moins utilisé. Il a disparu de la classification TNM excepté quand l'index mitotique ne peut pas être calculé. Pour un mélanome inférieur à 1mm, non ulcéré, si l'indice de Clark est de 4 ou 5, il définit le T1b (10-17). Il repose sur le concept de franchissement des barrières anatomiques : de la membrane basale à l'hypoderme (11).

N'étant pas déterminés par l'examen histopathologique, le sexe, l'âge du patient et la localisation de la tumeur sont 3 autres caractéristiques influençant le pronostic (17).

Facteurs pronostiques	χ^2	p	Odds ratio	Intervalle de confiance 95 %
Epaisseur de la tumeur	84,6	<0,0001	1,25	1,19-1,31
Index mitotique	79,1	<0,0001	1,26	1,20-1,32
Ulcération	47,2	<0,0001	1,56	1,38-1,78
Age	40,8	<0,0001	1,16	1,11-1,22
Sexe	32,4	<0,0001	0,70	0,62-0,79
Localisation	29,1	<0,0001	1,38	1,23-1,54
Indice de Clark	8,2	0,0041	1,15	1,04-1,26

Facteurs pronostiques des mélanomes cutanés localisés (selon une analyse multivariée avec le modèle de Cox) (17)

La présence d'embol lymphatique, d'envahissement vasculaire et l'infiltration nerveuse sont des facteurs péjoratifs et risques de récidive locale (3-9-10-11-19). Par ailleurs, l'infiltration de la tumeur par des lymphocytes de manière plus ou moins importante est un critère dont la valeur reste encore mal connue. De même, de nombreux marqueurs biologiques ont été évalués, mais aucun n'a montré un réel intérêt (11).

Pour quatre-vingt-dix pour cent des mélanomes diagnostiqués au stade de tumeur primitive, les patients ont une survie à 10 ans entre 75 et 85 % (3).

Au stade de métastases ganglionnaires régionales, il y a une grande hétérogénéité entre la survie des patients. Le fait que la tumeur primitive ne soit pas identifiée serait un bon facteur pronostic pour le patient (10).

Dans les mélanomes avec une atteinte ganglionnaire macroscopique (stade 3 B ou C), le nombre de ganglions atteints, la rupture capsulaire et l'âge du patient sont des facteurs pronostiques importants (17).

Les métastases microscopiques (stade 3A ou 3B) sont détectées par la biopsie du ganglion sentinel. Leur valeur pronostic est à adapter au Breslow et à la présence d'ulcération.

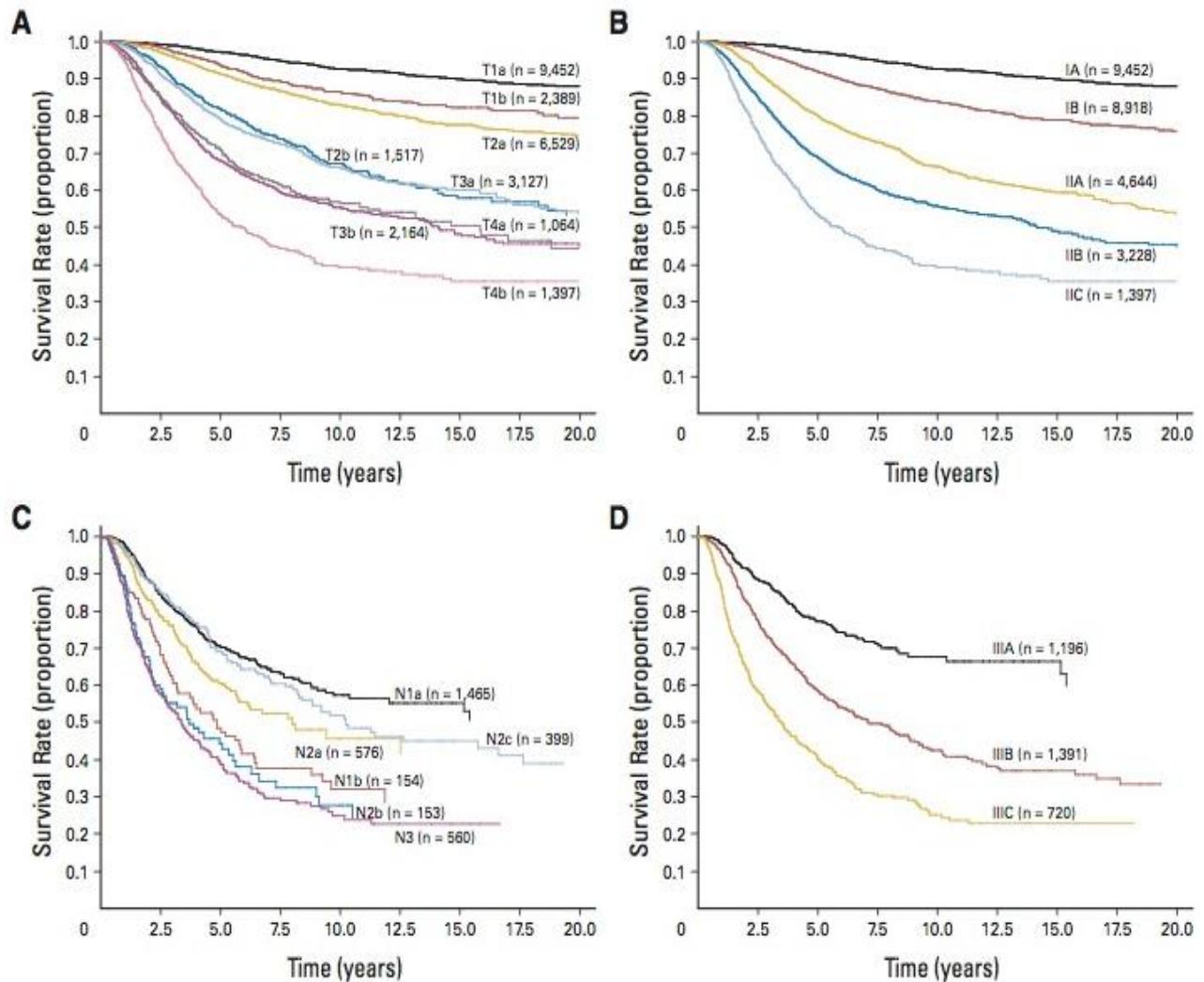
Stades	Survie à 5ans	Survie à 10 ans
IIIA	78 %	68 %
IIIB	59 %	43 %
IIIC	40 %	24 %

(16)

Dans les mélanomes métastatiques, la survie médiane est de 6 à 9 mois sans traitement (3).

L'atteinte cutanée, sous-cutanée et ganglionnaire à distance (M1a) a un meilleur pronostic avec un taux de survie à 62 % à un an. Les métastases pulmonaires (M1b) sont intermédiaires avec un taux à 53 %. Le taux de survie des autres localisations viscérales (M1c) est de 33 % (18).

La valeur des LDH est aussi un paramètre à prendre en compte. La survie à un an sans élévation des LDH est de 65 % ; à contrario elle est de 32 % si élévation (17-18).



**Courbe de survie en fonction du « T » (A), du stade (B et D) et du « N » (C) :
Taux de survie en fonction du temps (années) (18)**

1-7 CONDUITE A TENIR ET TRAITEMENT :

Le dépistage :

Un mélanome peut apparaître sur un naevus préexistant (dans 20 % des cas) ou de novo (11).

A l'examen clinique, un naevus asymétrique avec des bords irréguliers, une couleur hétérogène, un diamètre de plus de 6mm, une composante nodulaire ou des signes de régression doit être considéré comme suspect. L'apparition après la puberté ou une évolution de couleur, de forme, de taille sont à surveiller de même que des symptômes à type de prurit ou de saignement. La dermoscopie apporte des éléments cliniques complémentaires.

En cas de suspicion, une biopsie exérèse avec un examen anatomopathologique est réalisée (3-8-10-11). Cette étude permettra d'établir le diagnostic et la forme anatomo clinique par des critères architecturaux, cytologiques et immunohistochimiques : positivité des marquages avec l'antiprotéine S100 et l'anticorps monoclonal HBM45 ou mélan-A (mais

peu spécifiques) (11). Elle déterminera aussi les critères pronostics développés précédemment, si l'exérèse est complète et les marges saines (tableau 1).

Tableau 1 : Critères microscopiques du mélanome (10)

Ulcération	Phase de croissance
Epaisseur	Régression
Index mitotique	Lymphocytes infiltrant la tumeur
Type histologique	Invasion vasculaire ou lymphatique
Marges d'excision	Invasion périneurale
Stade	microsatellites

Parfois le mélanome est révélé par une métastase sans tumeur primitive retrouvée. Il faut cependant penser au mélanome choroïdien lors de la découverte de métastases hépatiques ou à un mélanome du tractus génital, urinaire et anorectal devant des adénopathies inguinales sans point d'appel cutané (10).

L'exérèse

Le traitement est chirurgical suite à une excision biopsie. Une reprise est parfois nécessaire afin d'avoir des marges suffisantes en fonction du stade de la tumeur.

Les marges recommandées (13)

Tumeur in situ	0,5cm
Breslow < ou = à 1mm	1cm
Breslow entre 1,01 et 2mm	1 à 2 cm
Breslow entre 2,01 et 4mm	2cm
Breslow > 4 mm	2 à 3cm

Les mélanomes acraux, de Dubreuilh et muqueux nécessitent des marges d'au moins 1cm. Si elles sont plus étroites par souci esthétique, il doit y avoir un contrôle microscopique (3-13).

La radiothérapie, la cryothérapie, le laser peuvent être une alternative à l'exérèse pour des mélanomes lentigineux faciaux dans des situations palliatives. Des études sont en cours pour des traitements locaux avec Imiquimod (3-10).

Examens complémentaires

Aucun examen systématique n'est prévu pour les tumeurs de stade 1.

Pour le stade 2A et 2B, une échographie de la zone de drainage peut être réalisée. Les autres examens ne sont recommandés que sur point d'appel.

Un scanner cérébral, thoraco-abdomino-pelvien et une échographie de la zone de drainage peuvent être réalisés pour les stades 2C et 3A.

Un PET scanner a un intérêt dans les stades 3 et 4 quand une métastectomie est envisagée (13).

Le dosage des LDH doit être réalisé lorsqu'une atteinte métastatique est suspectée.

Pour un mélanome entre 1 et 4 mm, de T2 à T4, en l'absence d'adénopathie cliniquement palpable, une recherche de ganglion sentinel sera proposée (8). Pour les tumeurs inférieures à 1 mm, elle sera faite en cas de facteurs de mauvais pronostic tels qu'une ulcération ou un index mitotique supérieur ou égal à $1/\text{mm}^2$ (17).

La technique consiste à injecter au niveau de la tumeur, ou du site de la biopsie, du technétium 99m puis de repérer par scintigraphie les ganglions relais. Ces derniers sont alors prélevés puis analysés afin de détecter la présence de micrométastases (19).

Les traitements

LA CHIMIOTHERAPIE

Les patients atteints de mélanome peuvent bénéficier d'un traitement adjuvant dans certaines situations, par exemple lorsque la tumeur fait plus de 1,5mm / stade 2 et 3 (à partir de 1,01mm et présence d'ulcération). L'interféron, une immunothérapie, est controversé mais il est le seul traitement adjuvant ayant montré une efficacité sur la survie sans récidive (3-13). La durée du traitement et la dose optimale ne sont pas connues (10). Un traitement à faible dose est indiqué ou à forte dose pendant un an en cas d'atteinte ganglionnaire micro ou macroscopique associée. Plusieurs mécanismes permettent l'effet anti tumoral. Une augmentation des cellules du HLA1 sur les cellules tumorales favorise la reconnaissance et l'induction de lymphocytes « helper », cytotoxiques et « natural killer ». La molécule a un effet direct sur les cellules tumorales en inhibant leur croissance, en induisant l'apoptose et en étant anti angiogène. L'interféron α a une toxicité non négligeable. Les effets secondaires sont un syndrome pseudo grippal, des troubles gastro-intestinaux, une aggravation d'un syndrome dépressif, des hypotensions, une toxicité hématologique et hépatique, une dyslipidémie (hypertriglycéridémie).

L'interféron peut être utilisé par voie intraveineuse, sous-cutanée mais aussi en intra lésionnel (21). L'immunothérapie adoptive consiste à réinjecter les propres lymphocytes infiltrant la tumeur après les avoir amplifiés ex vivo (tumeur infiltrating lymphocytes).

Le traitement standard au stade métastatique est la chimiothérapie par voie intraveineuse ou per os. Contrairement à d'autres cancers, les polychimiothérapies ou polychimio-immunothérapies, plus toxiques et n'augmentant pas la survie, ne sont pas utilisées en routine (3).

La molécule de référence est la dacarbazine, un agent alkylant. Elle est efficace sur les localisations pulmonaires et cutanées, mais inefficace sur les métastases cérébrales. Les effets secondaires sont la myélotoxicité, la phototoxicité et des effets indésirables gastro-intestinaux (20).

Le temozolamide, un dérivé de la dacarbazine, a une meilleure pénétration dans le système nerveux cérébral. C'est une chimiothérapie par voie orale.

Leur principe actif le MTIC agit par méthylation de l'ADN et de l'ARN, aboutissant à la formation de pont inter et intra brins inhibant la réPLICATION et la transcription.

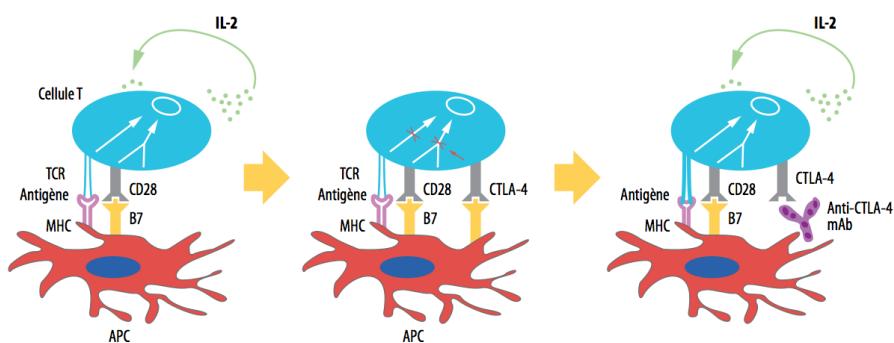
La fotémustine, agent alkylant, nitroso-urée, a une bonne biodisponibilité cérébrale. Elle agit par alkylation d'une base de l'ADN et la formation de ponts entre les brins d'ADN. La toxicité est gastro intestinale, hépatique et hématologique (21).

Le cyclophosphamide (l'endoxan) est utilisé parfois à faible dose (entre 50 et 100mg) de façon séquentielle.

Les sels de platines comme la cisplatine ou la carboplatine sont aussi utilisés. Des protocoles y associent de la dacarbazine ou du taxol. Le taux de réponses est similaire à la dacarbazine. La toxicité rénale du produit rend nécessaire une hyperdiurèse et allonge la durée d'hospitalisation (22).

Pour le moment, toutes ces molécules ont de faibles taux de réponses. Les patients au stade 4 sont inclus dans des protocoles tant que les traitements n'augmentent pas la survie globale (3). Des essais avec d'autres molécules sont en cours comme l'abraxane, composée d'un taxane : le paclitaxel et d'albumine sérique. D'autres pistes thérapeutiques : l'immunothérapie, les vaccinations, les anticorps monoclonaux et les thérapies ciblées sont explorées. Elles sont encore au stade expérimental, excepté l'interféron (3).

L'Ipilimumab est un anticorps monoclonal, anti CTLA4, protéine impliquée dans la régulation de la réponse lymphocytaire. En bloquant la molécule CTLA-4, frein de la co-stimulation entre lymphocyte et cellule présentatrice d'antigène, le rétrocontrôle négatif de la stimulation immunitaire ne se fait pas.



Mécanisme d'action de l'Ipilimumab (25)

Ce nouveau traitement est plein d'espoir. Une première étude a montré une augmentation de la survie dans le mélanome métastatique préalablement traité avec une médiane à 10,1 mois en monothérapie, 10 mois en association avec une vaccination (protéine gp 100) versus 6,4 mois pour les patients ayant reçu une vaccination seule (23). Une autre étude associant la dacarbazine à l'ipilimumab versus la dacarbazine seule a mis en évidence une durée de réponse prolongée pour les patients traités par l'association à 19,3 mois (8,1 mois en cas de monothérapie). Cette donnée est importante car l'échappement au traitement est fréquent et habituellement rapide dans le mélanome.

Les effets secondaires sont essentiellement auto-immuns : des diarrhées, des colites, un vitiligo et endocriniens.

Des essais sont en cours afin d'élargir les indications et d'utiliser l'ipilimumab en traitement adjuvant.

Aujourd’hui, les voies de signalisation cellulaire dans les cancers sont mieux connues, les thérapies ciblées se développent. Tous les mélanomes n’ont pas les mêmes caractéristiques moléculaires et les voies de signalisation activées peuvent être différentes (24).

La voie des MAP kinases est activée dans environ 75 % des mélanomes. Plusieurs mutations génétiques ont été mises en évidence (24). La plus fréquente est la mutation de l’oncogène BRAF dans 50 à 60 % des cas de mélanome, particulièrement dans les mélanomes SSM.

Les anti RAF (le Vemurafenib) ont pour but d’inhiber la mutation (V600E) de B-Raf et de bloquer la prolifération cellulaire (24-25). Pour le moment, les résultats sont encourageants. Dans un essai de phase 1, chez 81 % des patients, une réponse partielle ou complète a pu être observée quelle que soit l’atteinte métastatique. En phase 3 (protocole BRIM3), le taux de réponse est à 48,6 % contre 5,5 % pour la dacarbazine. Ces traitements ont pour avantage d’être par voie orale (960mg deux fois par jour). Les effets secondaires sont essentiellement d’ordre cutané, des arthralgies et une asthénie (26). De plus, c’est le premier traitement dans le mélanome qui augmente la survie globale. Le problème est l’apparition rapide (avant 2 ans) de résistances aux anti RAF (25).

Un essai thérapeutique est en cours avec un inhibiteur de MEK, autre protéine de signalisation : l’AZD6244. Une seconde voie de signalisation, PI3 kinase, est importante et cible de mutation pour laquelle des molécules sont aussi testées.

Des protocoles utilisant des associations de molécules bloquant simultanément plusieurs voies de signalisation sont en cours (25).

Les mélanomes muqueux ou acrolentigineux sont dans 10 à 15 % des cas porteurs de la mutation C-kit. Le traitement par le glivec (imatinib), inhibiteur de cette protéine, a donné des résultats prometteurs (24-25- 25 bis).

Appartenant à la même classe, le dasatinib et le nilotinib sont aussi utilisés.

L’inhibition de l’angiogénèse avec des molécules comme le bevacizumab (Avastin et des pro-apoptotiques comme le tasisulam) sont en cours d’évaluation (27).

Des traitements plus anecdotiques sont réalisés dans certains centres. Pour les métastases en transit ou satellite des mélanomes des membres, trop nombreuses ou volumineuses pour une chirurgie, une thermochimiothérapie peut être indiquée. Elle consiste en une perfusion du membre concerné par de hautes doses de melphalan associées plus ou moins à l’interféron ou du TNF (3). Bien que les lésions disparaîtraient dans plus de 60 % des cas, ce traitement ne modifierait pas la survie (11).

CHIMIOTHERAPIE	DOSE	TAUX DE REONSE [#]
DACARBAZINE	800-1200mg/m ² toutes les 3 /4 semaines	5,3 - 23 %
TEMOZOLOMIDE	150 – 200mg/m ² pendant 5 jours tous les mois	13,5 - 21 %
FOTEMUSTINE	100mg/m ² J0 J8 J15 et après 5 semaines de pause toutes les 3 semaines	7,4 – 24 %

Le taux de réponse correspond selon les critères Recist aux réponses complètes et réponses partielles (au moins 50 % de diminution de la masse tumorale sans apparition de nouvelles lésions) (3)

LA CHIRURGIE

Un curage ganglionnaire est indiqué si des adénopathies sont cliniquement palpables ou mises en évidence à l'imagerie.

Suite à l'analyse du ganglion sentinel, si des micrométastases sont mises en évidence, un curage est réalisé dans le territoire atteint. Des études sont en cours afin de déterminer si ce geste a un intérêt versus le contrôle échographique (11).

Le traitement au stade métastatique est palliatif (6). Lorsque l'état général du patient le permet, un traitement chirurgical est réalisé pour des lésions secondaires : cutanées, pulmonaires... (11). En cas de résection complète des lésions secondaires, la survie est de 15 % à 5 ans et de 4 % en cas de résection incomplète.

LA RADIOTHERAPIE

La radiothérapie est utilisée sur les métastases ganglionnaires quand la chirurgie est impossible ou le curage incomplet. Les métastases médullaires sont aussi une indication en cas de risque fracturaire ou de compression médullaire.

Les métastases cérébrales pour des lésions jusqu'à 3 cm et inférieures au nombre de 3 peuvent bénéficier de la technique de « gammaknife », radiothérapie stéréotaxique (3).

1-8 LE SUIVI

L'examen clinique par un spécialiste et l'auto-dépistage sont des éléments essentiels dans le suivi du mélanome. Mais il n'existe pas de réel consensus validé sur les indications, notamment des examens complémentaires à réaliser et leur fréquence. Ci-dessous le tableau récapitulatif émane des SOR (standards, options, recommandations) de 2005 (11).

Un patient ayant un antécédent de mélanome a plus de risque que la population générale d'en faire un second. Quatre-vingt-dix pour cent des métastases surviennent dans les 5 ans (3).

Recommandations pour la pratique clinique pour la surveillance des mélanomes primitifs (11)

Mélanome <i>in situ</i>	Surveillance clinique annuelle Éducation à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive
Mélanome stade I AJCC	Surveillance clinique tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an toute la vie Éducation à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel
Mélanome stade IIA et IIB AJCC	Surveillance clinique tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an à vie Éducation à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive Options : échographie de la zone ganglionnaire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années Pas d'examen d'imagerie complémentaire indispensable en dehors de signes d'appel
Mélanome stade IIC et III AJCC	Surveillance clinique tous les 3 mois pendant 5 ans puis une fois par an à vie Éducation à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive Options : échographie de la zone ganglionnaire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années Examens d'imagerie complémentaire (TEP-scanners ou TDM abdominopelvienne, cérébrale ou thoracique) au cours des 5 premières années à discuter au cas par cas

1-9 MELANOME ET GROSSESSE

Trente-cinq pour cent des femmes atteintes d'un mélanome seraient en âge de procréer (28). Les cancérologues sont donc confrontés à deux problématiques : la grossesse pendant ou après un mélanome et ses répercussions. En effet, proposer une préservation de la fertilité avant une chimiothérapie n'est légitime que si une grossesse est compatible avec la rémission du mélanome.

L'hormonosensibilité du mélanome est une notion controversée. L'incidence chez la femme est rare avant la puberté et diminue après la ménopause. Des récepteurs aux oestrogènes ont été découverts sur les mélanomes et les naevi (29).

Mais selon plusieurs études, la grossesse ne modifierait pas le risque de survenue d'un mélanome ni le pronostic (29). Elle est pourtant déconseillée les 3 premières années suivant le diagnostic en fonction du stade de la tumeur compte tenu du risque de récidive et métastatique (30).

Par ailleurs, l'apport d'œstrogène exogène comme dans la contraception ou le traitement hormonal substitutif ne modifierait pas le risque de survenue d'un mélanome de même que l'existence de grossesses antérieures (29).

En revanche, le mélanome au stade métastatique peut atteindre le placenta et le fœtus. Ce n'est que 8 % des tumeurs diagnostiquées pendant la grossesse (31). Mais il représente 30 % des métastases placentaires et 58 % des métastases fœtales (32-28-33).

En cas d'atteinte placentaire, le pronostic pour la maman et le bébé n'est pas bon avec 25 % de mortalité pour le fœtus (31). La principale complication pour le fœtus est la prématurité (33). La présence de métastases fœtales n'est pas systématique en cas d'atteinte placentaire. Elle ne serait pas liée à l'importance de la masse tumorale ou le degré d'extension placentaire. Certains fœtus, plus immunocompétents, auraient plus de capacité à éliminer les cellules tumorales que d'autres. Les fœtus masculins, plus immunotolérants, seraient plus atteints que ceux de sexe féminin (33). Par ailleurs, l'âge maternel inférieur à 30 ans, la primiparité, un mélanome de la jambe qui évolue depuis plus de 3 ans avant la grossesse, l'atteinte ganglionnaire avant la grossesse, l'apparition de métastase viscérale pendant le troisième trimestre, le décès de la maman un mois avant la naissance sont des facteurs de mauvais pronostic pour le bébé (32) ; Les métastases fœtales ont comme principales localisations la peau et le foie (33).

Par précaution, dans les suites d'un accouchement d'une femme atteinte d'un mélanome métastatique, le placenta sera analysé en histopathologie afin de rechercher des cellules tumorales (11). En cas d'atteinte placentaire, les nouveaux nés devront être suivis pendant 2 ans afin de détecter une éventuelle transmission (33). Un examen clinique régulier devra être réalisé avec une échographie abdominale, une radiographie thoracique et un dosage des enzymes hépatiques (33).

1-10 CONCLUSION

Le mélanome est donc un cancer fréquent qui atteint plus les femmes que les hommes. Il peut atteindre des adultes jeunes en âge de procréer. Au stade localisé, le traitement est chirurgical et le pronostic est bon.

Au stade métastatique, une chimiothérapie est nécessaire avec des molécules gonadotoxiques. Le mélanome peut avoir les localisations métastatiques diverses notamment ovarielles, placentaires et fœtales en cas de grossesse. Le risque de récidive et de métastase persiste à vie. Ces notions sont importantes pour la prise en charge de la préservation de la fertilité.

Même si le pronostic est sombre au stade avancé, de nouvelles thérapeutiques sont en cours d'évaluation et sont pleines d'espoir permettant d'évoquer la vie après le mélanome.

2- LA TOXICITE DES CHIMIOTHERAPIES SUR LA FERTILITE

Les chimiothérapies utilisées en cancérologie ont de nombreux effets indésirables, dont l'atteinte de la fertilité. Les différentes molécules sont classées en 5 catégories : les agents alkylants, la cisplatine et ses dérivés, les inhibiteurs de topoisomérasées, les

antimétabolites et les alcaloïdes végétaux. Leur degré de gonadotoxicité est différent et parfois même inconnu. Plusieurs facteurs sont à prendre en compte pour évaluer ce risque.

Les chimiothérapies entraînent une altération des follicules en croissance, plus vulnérables que les follicules primordiaux par des mécanismes apoptotiques (34). Certaines atteignent même le stock non renouvelable des follicules primordiaux de façon irréversible. (35-36-37). La physiopathologie n'est pas totalement élucidée (37). On observe aussi une atrophie et une fibrose ovarienne (38).

Par conséquent, la femme peut devenir infertile de manière permanente ou temporaire avec un risque d'insuffisance ovarienne précoce. La difficulté est de ne pas pouvoir prédire quand cette dernière surviendra. La destruction des follicules en croissance est responsable d'une aménorrhée transitoire puis certaines femmes retrouvent un cycle 6 à 9 mois après avec un recrutement de follicules primordiaux (34). Les menstruations ne sont cependant qu'un reflet médiocre de la fertilité (39). Le risque d'insuffisance ovarienne précoce, voire une infertilité définitive, est dû à une atteinte du stock des follicules primordiaux (38).

Chez l'homme, l'altération des spermatozoïdes est aussi plus ou moins importante, avec une atteinte du nombre, de leur mobilité et de l'intégrité de l'ADN (40). Les cellules germinales, indépendamment du stade, sont le plus touchées (36-39). La fonction endocrine assurée par les cellules de Leydig, sécrétant la testostérone, et les cellules de Sertoli, sécrétant d'autres hormones comme l'AMH ou l'inhibine, est le plus souvent préservée (39-40). Entre 4 à 6 mois le niveau le plus bas est atteint, puis entre 10 à 24 mois, la spermatogénèse, si c'est possible, est rétablie (36).

Tout d'abord, indépendamment de la molécule : l'âge des patients est important. Chez les femmes, plus les patientes sont âgées plus le risque de développer une insuffisance ovarienne est importante, leur stock folliculaire étant moins important (37-39).

Il existe des variations interindividuelles dans les 2 sexes (39). Le nombre de follicules primordiaux n'est pas identique d'une femme à l'autre au même âge (38-39). Chez l'homme les paramètres du sperme avant chimiothérapie sont aussi des facteurs prédictifs de la faculté à récupérer une spermatogénèse et un sperme de qualité. L'importance de l'atteinte spermatique dépend aussi du type de cancer par des mécanismes encore non élucidés (39).

La dose et la durée du traitement sont deux autres facteurs importants. Par exemple, dans une étude, 83 % des patientes traitées pendant 36 semaines pour un cancer du sein par polychimiothérapie ont été en aménorrhée contre 55 % des patientes traitées pendant 12 semaines (36).

Les principales molécules ont été classées par Donnez en 2009 en fonction de leur degré de toxicité. Si elles sont utilisées en association ou avec une radiothérapie, le risque est modifié (39). Beaucoup de protocoles sont des polychimiothérapies, le risque indépendant de chaque molécule est donc encore mal connu (35).

Les alkylants entraînent un haut risque d'insuffisance ovarienne avec un OR de 3,98 chez la femme exposée versus non exposée (37). Ceux utilisés couramment dans le mélanome sont la dacarbazine et la fotémustine (nitroso-urées). En plus d'inhiber la croissance folliculaire, ils atteignent le stock de follicules primordiaux. Donnez classe la dacarbazine à haut risque d'insuffisance ovarienne précoce. Cependant, selon l'ASCO, le

risque d'une aménorrhée permanente avec cette molécule serait moins de 20 % dans un protocole ABVD, c'est-à-dire à 375mg/m² par cure (40). En dermatologie, la dacarbazine est utilisée en monothérapie à 1000mg/m² par cure, la toxicité est donc différente.

Le témozolamide, un agent alkylant oral, serait selon une étude récente moins délétère sur la fertilité que les autres molécules de cette classe (41).

Chez l'homme, la dacarbazine provoque une diminution temporaire du nombre de spermatozoïdes (oligospermie) (40).

Le cyclophosphamide, le plus toxique des agents alkylants, est aussi utilisé en dermatologie mais à faible dose et en association (50 à 100 mg de façon séquentielle). Chez l'homme, l'azoospermie prolongée est provoquée avec des doses à 19g/m² en dose cumulée (40). Chez la femme, il est à haut risque d'aménorrhée (plus de 80 %) pour les patientes âgées de plus de 40 ans à partir de 5 g/m² et pour les moins de 20 ans, à partir de 7.5 g/m² (Dr Decanter).

La cisplatine et ses dérivés (notamment le carboplatine) sont a priori moins toxiques que les agents alkylants : un OR de 1,77 chez la femme exposée versus non exposée. Classés en risque moyen selon Donnez, ils ont aussi l'indication dans le mélanome (37).

Chez l'homme, la cisplatine provoque une azoospermie prolongée lorsque la dose cumulée atteint 500mg/m². Cette dose toxique peut être atteinte à partir de 6 cures en dermatologie puisqu'elle est utilisée à 30mg/m² pendant 3 jours. La carboplatine aux doses usuelles ne provoque généralement pas d'azoospermie (2g/m²) (40).

Un alcaloïde végétal, un taxane, aussi utilisé est le paclitaxel. Il a une toxicité gonadique inconnue aussi bien chez l'homme que chez la femme (40). Les vinca alcaloïdes auraient un OR de 1 mais, selon des études sur des animaux, avec des risques de malformations fœtales (42). Il n'y a pas de données sur les antimétabolites ; les antracyclines peuvent entraîner des mutations sur les ovocytes en maturation, mais leur demi-vie étant très courte aucun effet sur la réserve ovarienne n'a été démontré (35-42).

Les effets des anticorps monoclonaux, en plein essor en dermatologie, ne sont pas connus.

Concernant les thérapies ciblées comme le glivec (l'imatinib), aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Selon le laboratoire commercialisant le vémurafénib (anti raf), les études réalisées sur les animaux n'ont pas mis en évidence de gonadotoxicité (examen histopathologique).

De nombreuses données restent inconnues. Dans le mélanome, contrairement à d'autres cancers, des monochimiothérapies sont utilisées. Il serait donc intéressant d'évaluer le risque de ces molécules individuellement, notamment sur la fertilité féminine.

Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
Cyclophosphamide	Adriamycine	Méthotrexate
Busulfan	Cisplatine	Bléomycine
Melphalan	Carboplatine	5- Fluorouracile
Chlorambucil		Actinomycine
Dacarbazine		Vincristine
Procarbazine		
Ifosfamide		
Thiotepa		

**Les agents cytotoxiques classés selon leur degré de toxicité chez la femme
(D'après Donnez (en 2009) (39)**

Les effets des différentes molécules anti tumorales sur la production de sperme (40)

Molécules (doses cumulées)	Effet sur lz spermatogénèse
Chlorambucil (1,4g/m2) Cyclophosphamide (19g/m2) Procarbazine (4g/m2) Melphalan (140g/m2) Cisplatine (500mg/m2)	Azoospermie prolongée
Carmustine(1g/m2) Iomustine(500mg/m2)	Azoospermie si traitement avant la puberté
Busulfan (600mg/kg) Ifosfamide (42g/m2) Carmustine (300mg/m2)	Azoospermie probable ou certaine si association avec d'autres agents fortement gonadotoxiques
Carboplatine (2g/m2)	Azoospermie prolongée peu fréquente aux doses indiquées
Doxorubicine (Adriamycine) (770mg/m2) Thiotépa (400mg/mé Cytosine arabinoside (1g/m2) Vinblastine (50g/m2) Vincristine (8g/m2)	Si non associée à d'autres molécules toxiques : diminution temporaire de la spematogénèse Si associée : peu provoquer une azoospermie prolongée
Dacarbazine, amsacrine, bléomycine, , daunorubicine, epirubicine, etoposide, fludarabine, fluorouracile, methotrexate, 6-mercaptopurine, mitoxantrone, thioguanine	Diminution temporaire de la spermatogénèse
Prednisone	Effet sur la spermatogénèse peu probable
Interféron α	Pas d'effet sur la spermatogénèse
Oxaliplatin, irinotécan, anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab), les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, erlotinib), les taxanes	Effets inconnus sur la spermatogénèse

Le risque d'aménorrhée permanente en fonction des différentes chimiothérapies ou radiothérapies (40)

Risque	Traitement
Haut risque (> 80%)	CMF,CEF,CAF X6 cycles chez les femmes de plus de 40 ans (traitement adjuvant dans le cancer du sein avec une association de cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracil, doxorubicine, epirubicine)
Risque intermédiaire	CMF,CEF,CAF X6 cycles chez les femmes de 30 à 39 ans (traitement adjuvant dans le cancer du sein avec une association de cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracil, doxorubicine, epirubicine) AC X 4 cycles chez les femmes de plus de 40 ans (traitement adjuvant dans le cancer du sein avec une association de cyclophosphamide / doxorubicine)
Faible risque (<20%)	ABVD (bleomycine/ doxorubicine/vinblastine/dacarbazine) CHOP 4 à 6 cycles (cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone) CVP (cyclophosphamide/ vincristine/prednisone) AML (antracycline/cytarabine) CMF, CEF, CAF X6 cycles chez les femmes de moins de 30 ans (traitement adjuvant dans le cancer du sein avec une association de cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracil, doxorubicine, epirubicine) AC X 4 cycles chez les femmes de moins de 40 ans (traitement adjuvant dans le cancer du sein avec une association de cyclophosphamide / doxorubicine)
Peu ou pas de risque	Vincristine Méthotrexate Fluorouracil
Effet inconnu	Oxaliplatine, Irinotécan Anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab cetuximab) Les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, erlotinib) Les taxanes

B- L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION EN FRANCE : ASPECTS TECHNIQUE ET ETHIQUE

1-AMP : (43-44)

L'assistance médicale à la procréation est une technique médicale déjà ancienne. Les premières inséminations intra-utérines datent du 19ème siècle. Aujourd'hui, en France près de 2,4 % des naissances sont issues de l'AMP. En 2008, sur 121 515 tentatives (toutes techniques d'AMP confondues), 21 136 enfants sont nés vivants, soit 17 % (45).

En France, la sécurité sociale prend en charge, chez la femme de moins de 43 ans et chez l'homme sans limite d'âge, jusqu'à 6 inséminations intra-utérines et 4 fécondations in vitro.

Le Conseil d'Etat définit l'assistance médicale à la procréation comme « l'ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel »(47).

1-1 Les techniques d'AMP

L'insémination intra-utérine est la technique la plus ancienne. Elle représente 26,4 % des AMP intraconjugales en 2008 (45). Elle consiste à déposer 0,2ml d'un milieu de culture concentré en spermatozoïdes (au moins un million mobiles et progressifs) à l'intérieur des voies génitales féminines à l'aide d'une pipette (col de l'utérus ou cavité utérine) (46). Elle sera proposée en cas d'utilisation des pailles cryopréservées chez l'homme ou d'un don de sperme. Dans le cadre de l'AMP classique, elle est choisie en cas de troubles de l'éjaculation chez l'homme et de stérilité cervicale chez la femme.

La Fécondation In vitro Et Transfert d'Embryon (FIVETE ou FIV) est une autre technique dont la première naissance date de 1978. Elle représente 21 % des AMP intraconjugales en 2008 (45). Elle consiste à mettre en présence les deux gamètes (spermatozoïdes et ovule) dans un milieu de culture. L'embryon obtenu est transféré immédiatement ou congelé. Des techniciens de laboratoire choisissent les embryons qui seront réimplantés. Ils sont classés en différents stades (de A à D) selon leur avancée dans la division cellulaire et leur aspect. Les 4A (4 cellules rondes), dits typiques, sont transférés en priorité, a contrario les embryons classés C et D ont peu de chance d'être implantés.

En pratique, le sperme est recueilli par masturbation. Les ovaires sont ou non stimulés puis l'ovulation est déclenchée par une injection d'hCG. Les ovocytes sont recueillis par ponction transvaginale 36 heures après, avec un contrôle échographique, sous anesthésie locale ou générale. Les gamètes sont préparés puis mis en contact. Suite à une culture embryonnaire, les embryons sont sélectionnés puis réimplantés entre le 2^{ème} et 3^{ème} jour (au stade 4 et 8 cellules) ou congelés dans le but de préserver la fertilité du couple.

L'Intracytoplasmic sperm injection ou ICSI est une FIV assistée qui représente en 2008, 36,9 % des AMP intraconjugales (45). Un seul spermatozoïde est introduit dans l'ovule à l'aide d'une micro-pipette. Cette manœuvre est répétée plusieurs fois créant un certain nombre d'embryons. Cette méthode sera nécessaire en cas d'utilisation d'ovocyte

congelé par exemple.

La stimulation ovarienne n'est pas obligatoire dans l'AMP mais elle augmente les chances de grossesse. Elle est provoquée par des injections de FSH ou de gonadotrophin ménopausal hormons (hMG) après avoir mis les ovaires au repos avec des agonistes ou antagonistes de la GnRh. La surveillance est échographique et biologique. L'ovulation est déclenchée en injectant de l'human chorionic gonadotrophin (hCG) quand le rapport taux d'oestradiol sur le nombre de follicules matures est satisfaisant. La ponction d'ovocyte est alors pratiquée.

1-2 Complications

Dans l'assistance médicale à la procréation, les risques pour les bébés d'hypotrophies, de prématurités et de mortalités périnatales sont plus importants que dans la population générale. Les défauts de placentation, les grossesses multiples et l'âge maternel plus élevé en sont les principales causes (47).

Selon les études, avec la FIV classique, les taux de malformations, de cancer et de problèmes psycho-sociaux chez les enfants ne semblent pas augmentés par rapport à la population générale (48). Le Conseil d'Etat attire cependant l'attention sur un taux de malformations congénitales majeures qui serait supérieur.

Avec l'ICSI, il semblerait qu'il y ait une augmentation de malformations liées à la gravité de l'atteinte spermatique qui toucheraient principalement l'appareil génito urinaire. D'après un rapport de l'HAS en 2006, les anomalies chromosomiques transmises seraient plus fréquentes (47). Cette mise en garde est aussi faite par l'OPESCT. Elle précise qu'une information doit être donnée sur les risques pour la santé de l'enfant (49). Cette réserve n'est pas partagée par l'ASCO, l'American Society of Clinical Oncology (40).

Les complications maternelles de l'AMP sont le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et les complications infectieuses ou hémorragiques liées à la ponction. Le risque carcinologique n'est pas direct, mais l'AMP accélérerait l'évolution d'une lésion mammaire sous-jacente. Les risques obstétricaux sont liés aux défauts de qualité placentaire (liés à l'âge maternel et au degré d'insuffisance ovarienne). Le nombre de grossesses multiples reste supérieur à 20 % malgré des transferts embryonnaires de plus en plus prudents (autour de 2 embryons par transfert en moyenne) (47).

Selon les règles de bonnes pratiques, les futurs parents sont donc informés sur les conséquences éventuelles sur la santé des enfants et de l'obligation légale de l'Agence de la biomédecine de les évaluer. Le praticien encourage le couple à participer aux études épidémiologiques qui pourront lui être proposées (46).

1-3 Conclusion

Il est important que les patients soient conscients que, pour utiliser une cryopréservation de sperme, d'ovocyte ou d'embryon, une technique d'AMP est nécessaire. Ils doivent être informés sur les réussites mais aussi les effets indésirables et les incertitudes qui existent encore sur ces méthodes.

2 – LA LOI DE BIOETHIQUE

Il serait difficile de disserter de l'éthique dans la préservation de la fertilité sans parler de l'éthique dans l'AMP de façon plus générale. En effet, chez les patients atteints de mélanome, les problèmes soulevés lors de la préservation de la fertilité, ayant pour but ultime « la procréation », se rapprochent de ceux de l'AMP classique avec, cependant, quelques spécificités que nous développerons.

2- 1 GENERALITES

L'assistance médicale à la procréation est légiférée par la loi relative à la bioéthique depuis 1994. Révisée en 2004, une dernière version a vu le jour le 7 juillet 2011 conformément à son article 40, précisant la nécessité d'une réévaluation périodique tous les cinq ans.

Pour préparer cette révision, une mission parlementaire d'information (MPI) a été chargée de « dresser le bilan de l'application de la législation actuelle issue des lois du 29 juillet 1994 et de la loi du 6 août 2004 et de définir les problématiques éthiques et juridiques que posent les évolutions récentes des connaissances scientifiques ». Elle a rendu son rapport le 20 janvier 2010 (n°2235). Parallèlement aux travaux de cette mission, les États Généraux de la bioéthique (EGB) ont réalisé 137 consultations et tables rondes. Trois panels de citoyens ont pu exprimer leurs avis dans un rapport publié le 1^{er} juillet 2009, après avoir été informés par des experts sur les enjeux tels que la procréation médicalement assistée, mais aussi les recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines, le clonage, etc. De multiples instances de consultation ont aussi produit rapports ou avis, dont : l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST), le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), le Conseil d'État, l'Agence de la biomédecine et le Sénat (50).

La loi a été promulguée le 7 juillet 2011 après deux lectures et une commission mixte paritaire.

2-2 CONDITIONS D'ACCES

En France, « L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué. L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. » Une notion rajoutée en 2004 et conservée dans la nouvelle loi précise que : « Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès d'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation. »

(Article L2141-2.Modifié par la loi n°2011-814 du 7/07/2011-art 33)

2-2-1 Etre en couple

La première modification est importante lors de la réalisation d'une FIV en urgence,

technique utilisée dans la préservation de la fertilité avant un traitement stérilisant.

Le texte de 2004 exigeait que le couple soit « marié ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans » pour avoir accès à une AMP.

La mission parlementaire proposait de ne plus exiger ces deux ans de vie commune pour les couples pacsés et d'admettre des exceptions pour raisons médicales ou d'âge (51). Ce que confirmait le Conseil d'Etat : « tout en laissant aux équipes une certaine liberté d'appréciation des moyens de preuve de cette durée » (47). En effet, dans la pratique l'exigence d'une durée de vie commune d'au moins deux ans était contournée notamment en cas de FIV en urgence. Finalement, cette limite a été retirée de la loi.

2-2-2 Un âge pour être parent ?

Deuxièmement, un des principaux problèmes en pratique, remarqué dans le service de dermatologie pour les hommes atteints de mélanome, est de déterminer un âge limite pour la préservation de la fertilité. Peut-on déterminer un âge pour être parent ? Cette question reste entière aussi bien pour l'homme âgé en bonne santé qu'un homme malade qui a une espérance de vie limitée. « Est-il raisonnable d'aider à la naissance d'enfants qui ont tous les risques d'être rapidement orphelins ? » (52). Une étude évoque qu'il n'est pas forcément « non éthique » de permettre à ces hommes et femmes d'avoir des enfants même si leur avenir est incertain (48).

Légalement il n'y a pas d'âge pour être père dans l'AMP. L'Agence de la biomédecine et l'OPECST ont affirmé la nécessité de maintenir l'absence d'âge limite pour l'homme concernant l'accès aux techniques. Ces instances ne souhaitent pas ériger une « norme d'âge pour être parent » (53). Comme le précise Monsieur JARDIN dans son éditorial « surtout que la nature ne l'a pas fait » (54).

L'agence de biomédecine renvoie au guide des bonnes pratiques et notamment à l'article R.4127-8 : « Le médecin doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. ». Cet article permet donc une marge de manœuvre et un refus si besoin d'une potentielle AMP au cas par cas (46-53).

Cette pensée ne serait pas l'avis de la majorité des praticiens de l'AMP selon GABRIELLE BERTIER (50). Mettre un âge limite pour être parent ne serait pas seulement nécessaire pour des raisons médicales. Monsieur Cohen pense que « l'âge de la procréation n'est pas le résultat de la seule capacité biologique mais des capacités psychologiques, sociales et physiques des parents » (55). Concernant directement la préservation de la fertilité, l'étude de DANIEL M. ZAPZALKA montre que 59 % des oncologues mettent une limite d'âge supérieure à l'accès à la préservation de la fertilité (24 % moins de 40 ans et 35 % entre 41 et 50 ans). Contre seulement 9 % qui n'en mettent pas (56).

Dans la pratique, les équipes médicales ne prennent pas en charge de couples dont l'homme a dépassé soixante ans selon l'Agence de la biomédecine. Les CECOS ont également limité depuis longtemps l'âge des donneurs de sperme à 45 ans, plusieurs études montrant l'impact de l'âge paternel sur la descendance. Notion aussi donnée par Madame

BELAISCH-ALLART qui ajoute que pour les inséminations avec donneur, la limite d'âge pour l'homme receveur est de 55 ans (52-53).

En effet, l'âge avancé du père est aussi source d'échec d'une AMP comme chez la femme. Le taux de grossesse diminue avec l'âge : 14,4 % avant 35 ans et 9,3 % après 45 ans (dans le cadre d'inséminations intra-utérines). Le nombre de fausses couches augmente aussi avec l'âge : 13,9 % avant 30 ans et 34,7 % après 45 ans (dans le cadre d'inséminations intra-utérines). La cause est une majoration du taux de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes avec l'âge et le nombre de mutations de novo (57).

Les avis sont divergents mais la paternité tardive aurait une influence sur les enfants qui sont issus de l'AMP. Certaines études ont mis en évidence une augmentation des malformations congénitales, des syndromes autosomiques dominants ou mutations récessives liées au sexe, des troubles neuropsychiatriques (autisme, troubles bipolaires, schizophrénie), du cancer du sein chez les filles (54-57). L'agence de biomédecine ajoute aussi les impacts sociaux et psychologiques d'une paternité tardive comme dans l'adoption (53).

Chez la femme, la ménopause est la limite naturelle à la procréation. L'âge moyen est de 49 ans selon l'agence de biomédecine. L'AMP est prise en charge par la sécurité sociale jusqu'au 43^{ème} anniversaire. La fécondation in vitro a des taux de succès qui chutent dès 37 ans et deviennent catastrophiques après 42 ans : selon le rapport FIVNAT de 1997, 16,4 % d'accouchements par ponction à 30 ans et 6,3 % à 42 ans. Par ailleurs, le nombre de fausses couches et les aberrations chromosomiques augmentent avec l'âge. Il est conseillé, selon le guide des bonnes pratiques, qu'entre 38 et 42 ans on doit estimer l'âge ovarien par les tests de réserve ovarienne avant de prendre en charge une AMP (52).

La nouvelle loi ne précise pas d'âge limite pour bénéficier d'une AMP. Cependant, elle laisse le soin aux équipes médicales de prendre « les bonnes décisions » et si besoin de refuser l'accès à l'AMP dans certaines situations.

Le Conseil d'Etat et l'OPESCT estiment qu'une campagne d'information est nécessaire afin de sensibiliser les couples sur l'impact de l'âge sur la fertilité, afin de rappeler qu'il existe des limites naturelles qui ne peuvent être dépassées même par l'AMP (47-49).

2-2-3 Etre vivant

Si l'âge est une limite difficile à établir et qui ne fait pas l'unanimité chez tous les praticiens, la mort en est une autre que la loi depuis 2004 a précisée.

L'utilisation post mortem des gamètes ou embryons est une question éthique et juridique, interdite en France mais sensible et récurrente. Dès 1998, le CCNE s'était prononcé de manière favorable au transfert d'embryon post mortem sous certaines conditions (avis n° 60 du 25 juin 1998), ce qu'il confirme de nouveau dans un nouvel avis (n°113) le 10 février 2011. Les projets de loi en 2004 et 2010 offraient cette possibilité, mais la disposition n'a finalement pas été retenue dans les versions finales (47). En effet, le texte adopté en première lecture le 15 février 2011 prenait en compte la proposition de la MPI. Elle souhaitait « maintenir l'interdiction de l'insémination *post mortem* » mais autoriser « le transfert *post mortem* d'embryon à titre exceptionnel lorsque le projet parental a été engagé mais a été interrompu par le décès du conjoint » (58). La proposition (numéro 3) précisait que cette procédure serait encadrée par « des délais stricts : le transfert pourrait être autorisé par l'Agence de la Biomédecine après trois ou six mois de veuvage et être permis jusqu'à dix-

huit mois ou deux ans après le décès du conjoint, afin notamment de permettre éventuellement une deuxième tentative. » (51). Mais, tout comme les citoyens représentés aux Etats Généraux et le Conseil d'Etat, le sénat s'est opposé à cette pratique (59).

Dans le cadre de la préservation de la fertilité, il est donc important que les patients et leurs conjointes sachent que les paillettes de spermes ne sont restituées qu'au patient lui-même, et, qu'en cas de décès, il est mis fin à la conservation des gamètes ou tissus germinaux (46).

Devant ces questions difficiles, les réponses de la jurisprudence n'ont pas été unanimes.

Avant 1994, face au silence des textes, les tribunaux avaient eu à connaître des demandes de femmes qui souhaitaient être inséminées avec les gamètes de leur mari ou concubin défunt. Ainsi, dans l'affaire Parpalaix, le Tribunal de Grande Instance de Créteil avait autorisé en 1984 la remise à une femme des paillettes de sperme de son défunt mari en vue d'une insémination, laquelle n'a d'ailleurs pas abouti, tandis qu'une demande analogue fut refusée à Toulouse (affaire Gallon 1991).

Récemment, dans l'affaire Justel (2009), il s'agissait d'une veuve de 39 ans qui voulait récupérer le sperme de son mari décédé, afin de réaliser une insémination artificielle à l'étranger. Le Tribunal de Rennes a refusé. Les gamètes ne peuvent pas circuler à la seule demande de la personne.

« L'importation et l'exportation de gamètes ou de tissus germinaux issus du corps humain sont soumises à une autorisation délivrée par l'Agence de la biomédecine. Seul un établissement, un organisme ou un laboratoire titulaire de l'autorisation prévue à l'article L.2142-1 pour exercer une activité biologique d'assistance médicale à la procréation peut obtenir l'autorisation prévue au présent article. Seuls les gamètes et les tissus germinaux recueillis et destinés à être utilisés conformément aux normes de qualité et de sécurité en vigueur, ainsi qu'aux principes mentionnés aux articles L. 1244-3, L. 1244-4, L. 2141-2, L. 2141-3, L. 2141-7 et L. 2141-11 du présent code et aux articles 16 à 16-8 du code civil, peuvent faire l'objet d'une autorisation d'importation ou d'exportation. » (Article L2141-11-1 Crée par Ordinance n°2008-480 du 22 mai 2008 - art. 3).

L'information est donc très importante avant que les patients ne réalisent une conservation de sperme.

En Europe, les législations sont différentes : L'Allemagne, le Danemark, l'Italie et la Suisse interdisent explicitement l'insémination et le transfert d'embryons post mortem, tandis que la Belgique, l'Espagne, les Pays-Bas et le Royaume-Uni admettent ces pratiques. Dans chacun de ces quatre pays, la procréation post mortem est subordonnée à un accord du mari ou du compagnon de la future mère, c'est-à-dire de l'homme qui devait devenir père. Par ailleurs, la période, pendant laquelle l'insémination ou le transfert d'embryons post mortem est possible, est limitée par la durée maximale de cryoconservation, en général fixée à cinq ans. La loi belge prévoit en outre un délai spécifique pour ces opérations, qui ne peuvent avoir lieu ni moins de six mois, ni plus de deux ans après le décès (60).

Ces décisions sont difficiles à prendre, on ne sait pas réellement ce qui est bien ou mal pour un enfant. Des spécialistes pensent que le plus important pour l'enfant est d'avoir été désiré, d'avoir un père symbolique. Que le père soit quotidiennement là ou pas (61). La MPI

proposait d'ailleurs la constitution d'un article concernant l'intérêt de l'enfant à naître dans l'assistance médicale à la procréation (proposition n° 4). Il est bien entendu pris en compte mais il n'existe pas d'article spécifique comme en Suisse, où selon la loi, la procréation médicalement assistée est « subordonnée au bien de l'enfant » (51-62).

Si la position du législateur sur l'AMP post mortem est claire aujourd'hui, l'accès à l'AMP « ante-mortem » n'en reste pas moins flou. Un autre problème éthique est posé chez les patients atteints de mélanome lorsqu'on leur propose une cryopréservation de sperme. Cette démarche leur permet de poursuivre leur projet parental. Mais, peut-on permettre la procréation alors que l'un des membres du couple a une espérance de vie réduite ? Doit-on proposer à tous de préserver leurs gamètes, au risque que des couples souhaitent concrétiser leur projet parental, même si l'enfant sera probablement orphelin et cela dès sa naissance ? Si les oncologues sont moins enclins à adresser leurs patients au CECOS quand le pronostic n'est pas bon et que la survie influence leur choix comme le montrent certaines études, c'est peut-être pour éviter ce genre de situation (40-56). La mission parlementaire a bien conscience des limites de la loi : « nous savons comment les tentations de se précipiter dans une AMP surgissent lorsque le pronostic s'assombrit. » Elle craint d'ailleurs que si la loi évolue en autorisant le transfert de l'embryon post mortem, ceci « suscite des demandes de FIV ante-mortem », ce qui dit-elle « à notre sens ne serait pas un service rendu à cette population de patients » (51).

En suisse, le législateur a pris position : il réserve l'AMP « aux couples : [...] qui, en considération de leur âge et de leur situation personnelle, paraissent être à même d'élever l'enfant jusqu'à sa majorité » (26).

En cancérologie, il y a deux cas de figures à distinguer lorsqu'un couple demande une insémination artificielle ou un transfert d'embryon congelé : celui où le patient est en fin de vie et celui où le patient est en rémission d'un cancer (d'un mélanome). Pierre Jouannet évoque cette nuance dans son article : « une incertitude sur l'espérance de vie ne peut être un argument décisif pour refuser l'accès à une AMP... mais c'est la quasi certitude du décès de l'homme à court terme qui pose un problème » (61). Cet article relate justement un cas où un patient de 47 ans en soins palliatifs, atteint d'un lymphome métastasé, et sa compagne de 37 ans souhaitent une insémination artificielle. Malgré l'espérance de vie limitée du patient, celle-ci a été acceptée après discussion entre l'équipe médicale, le centre d'éthique clinique de Cochin et le couple.

2-3 L'INFORMATION

L'information est une notion essentielle dans l'AMP et plus généralement en médecine.

Dans l'affaire Justel, par exemple, la patiente estimait qu'elle n'avait pas été prévenue de l'impossibilité de récupérer le sperme de son mari décédé. Dans la loi de bioéthique, un article L2141-10 (modifié par loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 36) lui est consacré. Il stipule, qu'au cours des entretiens avant la réalisation d'une AMP, l'équipe médicale doit en outre vérifier la motivation du couple et l'informer.

Ces renseignements portent notamment sur les réussites et les échecs des techniques, leurs effets secondaires et leurs risques à court et long termes, leurs pénibilités et les contraintes engendrées. Les règles de bonnes pratiques complètent cet article. Les patients doivent aussi être éclairés sur l'état des connaissances concernant la santé des enfants nés

après AMP. L'équipe pluridisciplinaire s'assure que cette information soit comprise et permette aux couples de participer à la prise de décision (46).

Concernant l'utilisation post mortem des embryons ou gamètes, l'article évoque bien depuis 2004 l'impossibilité de réaliser un transfert des embryons conservés en cas de rupture du couple ou de décès d'un de ses membres.

La MPI proposait d'ailleurs de compléter l'article portant sur la préservation de la fertilité (L.2141-11 du code de la santé publique) « pour préciser qu'avant toute autoconservation des gamètes, le couple est informé des conditions légales d'accès à l'AMP et notamment que les gamètes conservés seront détruits en cas de décès » (51).

Cette information doit être donnée oralement, mais aussi sous forme écrite avec la remise d'un dossier guide complet. Il porte entre autres sur les mesures législatives, réglementaires et les techniques d'AMP.

2-4 LA LIBERTE DE DECISION DE L'EQUIPE MEDICALE

Comme nous venons de le voir précédemment, certaines situations sont complexes et difficiles à légiférer. Elles doivent être traitées au cas par cas. L'article L2141-10 permet de façon implicite aux équipes médicales de refuser la réalisation d'une AMP. En effet, lorsqu'un couple fait une demande, les procédures ne peuvent être engagées qu'après l'expiration d'un délai de réflexion d'un mois à l'issue du dernier entretien. Le médecin a la possibilité de ne pas réaliser l'AMP, après concertation au sein de l'équipe clinico-biologique pluridisciplinaire, lorsqu'il estime qu'un délai de réflexion supplémentaire est nécessaire aux demandeurs dans l'intérêt de l'enfant à naître.

2-5 LA PRESERVATION DE LA FERTILITE

La préservation de la fertilité est un droit pour le patient devant subir un traitement potentiellement infertilisant. « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématûrement altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle. » (Article L2141-11 Modifié par loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32.).

Les techniques de préservation de la fertilité autorisées sont détaillées dans les règles de bonnes pratiques comme la conservation des ovocytes qui peut être proposée « à titre exceptionnel ». Ces règles de bonnes pratiques insistent aussi sur l'information des patients concernant le caractère incertain de la résistance à la cryoconservation et de l'efficacité de l'utilisation ultérieure des tissus germinaux prélevés (46). Une nouveauté a vu le jour dans la nouvelle loi concernant la conservation. La vitrification, technique utilisée pour la préservation d'ovocyte dans d'autres pays depuis quelques années et restée interdite en France, est maintenant autorisée. (Article L2141-1 modifié par loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 28, modifié par loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 31).

2-6 LA CONSERVATION DES GAMETES

Les règles de bonnes pratiques encadrent la conservation des gamètes. Elles demandent aux organismes de s'assurer chaque année de la volonté du patient de poursuivre ou non la conservation au-delà de la première année. Seul le patient peut exprimer par écrit sa volonté de poursuivre ou de mettre fin à la conservation de ses paillettes. En cas de décès, il est mis fin à la conservation des gamètes ou des tissus germinaux (46). En pratique, à Lille, deux lettres recommandées sont envoyées au patient. En cas de non réponse, une recherche d'acte de décès est faite. Après plusieurs années sans nouvelle, la destruction des prélèvements se fait au cours du 41^{ème} anniversaire de l'homme.

2-7 LA CONSERVATION DES EMBRYONS

En France, contrairement à l'Italie, la cryoconservation d'embryon est autorisée. Les modalités de conception, de conservation et d'utilisation sont précisées dans la loi. En effet, « Un embryon ne peut être conçu *in vitro* que dans le cadre et selon les objectifs d'une assistance médicale à la procréation telle que définie à l'article L. 2141-1. Il ne peut être conçu avec des gamètes ne provenant pas au moins d'un des membres du couple. Compte tenu de l'état des techniques médicales, les membres du couple peuvent consentir par écrit à ce que soit tentée la fécondation d'un nombre d'ovocytes pouvant rendre nécessaire la conservation d'embryons, dans l'intention de réaliser ultérieurement leur projet parental » (l'article L2141-3, modifié par loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 36).

La cryopréservation d'embryon possible pour les couples engendre un stock dans les CECOS. La loi de 1994 ne prévoyait pas de possibilité d'arrêt de conservation. Aujourd'hui 149 191 embryons sont stockés en France selon le rapport de l'Agence de biomédecine de 2009 (45).

Afin de limiter ce nombre d'embryons congelés, plusieurs mesures ont été mises en place.

Tout d'abord, notions déjà présentes en 2004 : « Les deux membres du couple dont des embryons sont conservés sont consultés chaque année par écrit sur le point de savoir s'ils maintiennent leur projet parental» (l'article L2141-4). Les patients doivent être informés des alternatives possibles à la destruction des embryons en cas d'absence de projet parental. (l'article L2141-3).

Les deux membres d'un couple, ou le membre survivant (en cas de décès de l'un d'entre eux), « peuvent consentir à ce que : leurs embryons soient accueillis par un autre couple (...), fassent l'objet d'une recherche (...), à ce que les cellules dérivées à partir de ceux-ci entrent dans une préparation de thérapie cellulaire à des fins exclusivement thérapeutiques » ou qu' « il soit mis fin à la conservation de leurs embryons ».

Dans tous les cas, le consentement ou la demande sont exprimés par écrit et font l'objet d'une confirmation par écrit après un délai de réflexion de trois mois.

En cas de décès de l'un des membres du couple, « le membre survivant ne peut être consulté avant l'expiration d'un délai d'un an à compter du décès, sauf initiative anticipée de sa part ». (Article L2141-4 Modifié par loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 34).

« Dans le cas où l'un des deux membres du couple consulté à plusieurs reprises ne répond pas sur le point de savoir s'il maintient ou non son projet parental, il est mis fin à la conservation des embryons si la durée de celle-ci est au moins égale à cinq ans. Il en est de même en cas de désaccord des membres du couple sur le maintien du projet parental ou sur le devenir des

embryons. » (Article L2141-4 Modifié par loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 34). La nouvelle loi limite le nombre d'embryons congelés : «... à ce qui est strictement nécessaire à la réussite de l'assistance médicale à la procréation, compte tenu du procédé mis en œuvre » (l'article L2141-3).

2-8 CONCLUSION

C'est un devoir pour le médecin de proposer et d'informer les patients sur les possibilités de préservation de fertilité avant un traitement gonadotoxique tel qu'une chimiothérapie. En France, les conservations des gamètes, des tissus germinaux et des embryons sont autorisées mais encadrées. Les patients ne peuvent pas utiliser ces prélèvements comme ils le désirent. Accéder aux techniques d'AMP nécessite certaines conditions développées dans la loi de bioéthique et les règles de bonnes pratiques.

C- LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE PRESERVATION DE LA FERTILITE

1- GENERALITES

Nous aborderons dans cette partie uniquement les techniques applicables chez l'adulte atteint de mélanome. Nous ne traiterons donc pas la transposition ovarienne et testiculaire, ni la protection par un écran durant une radiothérapie, ni le recueil de sperme par électroéjaculation.

Il est important d'évaluer le risque d'infertilité avant de proposer une préservation de la fertilité aussi bien chez l'homme que chez la femme.

La réalisation préalable, chez l'homme d'un spermocytogramme, et chez la femme d'une échographie avec compte folliculaire antral et de dosages hormonaux (FSH, AMH, inhibine B et oestradiolémie), est nécessaire (40).

2- CHEZ LA FEMME

Parmi toutes les femmes traitées pour un cancer (tous âges confondus), le risque global d'extinction ovarienne précoce est de l'ordre de 60 %. Globalement, 2 % de la population de moins de 40 ans va développer un cancer, dont la moitié nécessitera un traitement stérilisant (35). Ces techniques s'adressent aux femmes en « âge de procréer » ou aux jeunes filles prépubères avant un traitement stérilisant. Actuellement, seule la congélation embryonnaire est une technique validée.

2-1 LA CONGELATION EMBRYONNAIRE

La technique consiste à réaliser une stimulation ovarienne puis une FIV en urgence en vue d'une congélation embryonnaire. La première naissance a eu lieu en 1983 (63). Elle

permet de préserver la fertilité du couple mais non de la personne. Elle impose que la patiente soit pubère, ait un partenaire et repousse de 3 semaines l'initiation du traitement stérilisant. Afin d'éviter des lésions génétiques des gamètes, il est recommandé de réaliser cette technique avant la chimiothérapie (38).

Elle est contre-indiquée dans les cancers hormonosensibles. Des molécules comme le Lézotrole et Tamoxifène, qui inhibent la synthèse des androgènes en œstrogènes, peuvent être utilisées dans certains pays et permettre la stimulation ovarienne dans ce cas.

La survie embryonnaire varie de 35 à 90 % selon les études (1). Les chances de grossesses sont de 19,1 % par transfert d'après le rapport européen ESHRE 2004 (35).

Comme il a été développé précédemment, le couple sera interrogé sur son projet parental tous les ans. Il pourra décider du devenir des embryons. Il peut choisir de les utiliser ou de poursuivre la préservation. Les autres alternatives sont le don à la recherche, à un couple ou la destruction si les embryons ont plus de 5 ans. A Lille, en 2010, 5 FIV d'embryons congelés ont eu lieu.

2-2 LA CONGELATION D'OVOCYTE MATURE

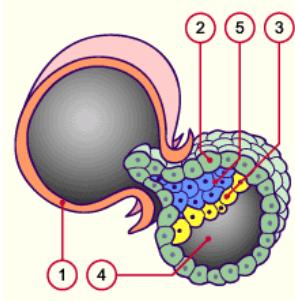
Cette technique impose aussi que la patiente soit pubère et une stimulation ovarienne. La première naissance a eu lieu en 1986 par Chen C. et en 2007 dans le cadre d'une préservation de la fertilité (39).

Les ovocytes matures sont recueillis par ponction puis congelés. La FIV se fera par ICSI car la fécondation doit avoir lieu entre 3 et 5 heures après le réchauffement (42).

Jusqu'à ce jour, la technique de congélation classique était la seule autorisée en France. La vitrification, utilisée depuis quelque temps en Italie ou en Allemagne et qui serait plus efficace, vient d'être acceptée. L'utilisation de supports non aseptiques ne correspondait pas aux règles de sécurité sanitaire de l'Agence de biomédecine (35). Elle consiste à exposer pour de courtes durées les ovocytes à des concentrations élevées de cryoprotecteurs différents et à les refroidir très rapidement afin d'éviter la formation de cristaux de glace responsables de lésions du cytosquelette et de lésions nucléaires (39-64).

Par ailleurs, la congélation peut endommager les microtubules, le fuseau méiotique et être à l'origine d'aneuploïdies. Elle provoque aussi un durcissement prématué de la zone pellucide empêchant la pénétration du spermatozoïde et l'éclosion du blastocyste (schéma ci-dessous). Ces effets peuvent être cependant contournés par l'ICSI et l'éclosion embryonnaire assistée (qui consiste à faire une petite incision au niveau de la zone pellucide pour permettre l'éclosion) (64).

«L'éclosion du blastocyste : Hatching» (65) :



- 1 : zone pellucide
- 2 : trophoblaste
- 3 : hydroblaste (partie de la masse cellulaire interne)
- 4 : blastocoïde
- 5 : épiblaste (partie de la masse cellulaire interne)

Devant ces difficultés, la congélation d'ovocyte mature reste donc limitée car peu efficace. Le taux de grossesse est de 1,9 % alors

qu'il est de 25 % avec un ovocyte frais (1-41). Environ 900 naissances sont recensées à ce jour dans le monde (39).

2-3 LA CRYOPRESERVATION DE TISSU OVARIEN

Les premiers travaux remontent aux années 1950. La première naissance a été rapportée par M. Donnez et al en 2004 (64).

En plus de préserver la fertilité, cette technique a comme avantage de restaurer une fonction endocrine gonadique dans les 14 à 18 semaines suivant la greffe. La médiane de survie est de 4 ans (1). Elle peut être réalisée chez des jeunes filles prépubères et des jeunes femmes qui n'ont pas de partenaires. Une quantité importante de follicules primordiaux moins sensibles que ceux en phase de croissance sont cryopréservés (64).

En 2008, 155 nouvelles patientes ont subi une cryopréservation de tissus ovariens selon l'agence de biomédecine, ce qui faisait en 2009 : 773 prélèvements cryopréservés (45). A Lille, 13 nouveaux prélèvements ont été réalisés en 2010.

Elle est utilisée dans le cadre de la recherche, mais autorisée si une FIV en urgence est non réalisable et selon certaines conditions. Un traitement à haut risque de stérilité définitive et d'insuffisance ovarienne précoce, à plus de 50 % selon les critères d'Edimbourg, est une indication communément admise (1-39-66). De même qu'un âge inférieur à 30 ans pour certains et 35 ans pour d'autres (1-66).

L'âge est un facteur limitant essentiel. En effet, les techniques de greffe sont à l'origine d'une perte folliculaire importante causée par une ischémie postgreffe, dans l'attente d'une néovascularisation spontanée (64).

La femme a un pool de follicules déterminé à la naissance qui décroît au long de la vie pubère, de 200 000 à 400 à la ménopause (36). Il existe un seuil de follicules de 25 000 à partir duquel la déplétion s'accélère rapidement. Habituellement, ce stade est atteint vers 37 ans. Suite à une ovariectomie, le stock est divisé par 2. La limite est donc plus rapidement atteinte (34). A 40 ans, le nombre de follicules primordiaux est trop faible pour tenter cette technique (40).

Les autres critères d'Edimbourg sont : une absence de chimiothérapie ou de radiothérapie préalable (les patientes de moins de 15 ans exposées à une chimiothérapie peu gonadotoxique sont à considérer au cas par cas), de réelles chances de survie à long terme, le consentement éclairé de la patiente (ou de ses parents si elle est mineure), des sérologies VIH, VHB et VHC négatives et une absence de descendance préalable (1).

Une liste de cancers, dont le mélanome, utilisant des traitements pour lesquels cette technique peut avoir une indication a été établie par M. Donnez en 2006 (64).

Certains auteurs s'interrogent sur ces indications strictes, sachant que prédire la perte folliculaire avant une chimiothérapie est imprévisible. « Les femmes ont-elles le droit de choisir leur mode de préservation après avoir été informées ? » (66).

cryopréservation ovarienne : critères de sélection retenus par l'équipe de Wallace (Edimbourg, Royaume Uni) (1)

Age inférieur à 30 ans

Absence de chimiothérapie ou de radiothérapie préalable (les patientes de moins de 15 ans exposées à une chimiothérapie peu gonadotoxique sont à considérer au cas par cas)

Réelles chances de survie à long terme

Haut risque ($> 50\%$) d'insuffisance ovarienne prématûrée à court ou moyen terme

Consentement éclairé de la patiente (ou de ses parents si elle est mineure)

Sérologies VIH, VHC et VHB négatives

Absence de descendance préalable

Cette technique nécessite une intervention chirurgicale que l'état général de la patiente doit permettre. Par cœlioscopie, une ovariectomie totale ou partielle unilatérale est réalisée. Le cortex ovarien, séparé de la médullaire, est fragmenté (en tronçon de 0,5 à 1cm²) puis congelé (67). Il est aussi possible de réaliser une maturation in vitro de follicules primordiaux prélevés sur le cortex ovarien en vue d'une FIV(39).

La greffe pourra ensuite être faite lors du désir de grossesse, après le traitement du cancer. Elle sera réalisée en position ortho ou hétéro topique (région abdominale ou brachiale) (64). Au bout de quelques mois, une ovulation peut avoir lieu spontanément ou dans le cadre d'une stimulation ovarienne (35).

Cette méthode concerne des patientes atteintes de cancers qui métastasent peu aux ovaires, car le risque non négligeable est la réintroduction de cellules malignes (39). C'est pourquoi systématiquement un fragment du cortex et de la médullaire sont préservés et analysés en anatomopathologie afin de rechercher des cellules néoplasiques (67).

Deux alternatives : la xénogreffe et la maturation folliculaire in vitro ont donc été pensées. (39). La xénogreffe de fragments de cortex ovarien est pour le moment freinée par des obstacles éthiques et sanitaires avec la transmission de zoonoses. Elle consiste à collecter les ovocytes qui ont mûri chez la souris et à les féconder in vitro. Elle permet d'éliminer tout risque de transmission de cellules cancéreuses qui ne pénètrent pas la zone pellucide (64). Ces démarches restent expérimentales.

Pour le moment, 14 naissances dans le monde après greffe orthotopique (docteur Decanter).

2-4 LE TRAITEMENT HORMONAL

En partant du principe que les chimiothérapies sont plus actives sur des cellules en division que quiescentes, des traitements ont été proposés pour mettre « au repos » les cellules germinales afin qu'elles soient moins chimio-sensibles. Le but est d'induire un état hormonal pré pubertaire (68). Depuis les années 1980, les effets protecteurs des agonistes de la GnRH ont été démontrés chez les animaux (69). Cependant, les études chez l'homme restent divergentes ; l'ASCO est prudente quant à l'efficacité demandant des études complémentaires (37-69-70).

Les agonistes de la GnRH entraînent, dans un premier temps, une augmentation du taux des gonadotrophines puis avec les injections répétées, survient le rétrocontrôle négatif

(71). Le recrutement folliculaire est ralenti et le stock de follicules primordiaux est ainsi protégé (38). Excepté si les molécules utilisées, comme les alkylants, ont une toxicité directe sur ces follicules primordiaux (39). D'autres mécanismes protecteurs sont évoqués, notamment une réduction de la vascularisation de l'ovaire et un effet sur des molécules anti-apoptotiques (71). L'avantage de ce traitement est sa simplicité (39). Il est recommandé de le débuter 7 à 10 jours avant la chimiothérapie pour dépasser le pic des gonadotrophines. Si ce délai n'est pas possible, une association agoniste/antagoniste peut être faite (42-72). Les molécules agonistes de la GnRH sont la gosereline (ZOLADEX), la triptoreline (GONAPEPTYL, DECAPEPTYL), le leuprolide (ELIGARD, ENANTONE) et le buserelin intra nasal. Les antagonistes sont le cetrorelix et le ganirelix (71-72). Les progestatifs et les pilules contraceptives sont aussi étudiés (42). A Lille, une injection d'énanstone est réalisée une fois par mois. Si la chimiothérapie dure plus de 6 mois, un macroprogestatif lui est préféré comme le lutényle. Des recherches sont en cours concernant d'autres molécules. De récents travaux chez la souris ont mis en évidence l'effet protecteur sur les ovaires du glivec, inhibiteur d'une protéine kinase ayant un rôle dans l'apoptose (70).

2-5 LA MATURATION IN VITRO

Les premières naissances ont été rapportées en 1994 par Trounson et al. chez des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (63). Cette technique est possible en cas de cancers hormonosensibles contre-indiquant la stimulation ovarienne et chez les jeunes filles prépubères. Elle est encore au stade expérimental.

Le recueil d'ovocytes immatures est fait suite à une injection d'hCG durant la phase folliculaire du cycle. La ponction est réalisée par voie transvaginale échoguidée. Les complexes cumulo-ovocytaires, contenus dans le liquide aspiré, sont isolés et incubés. Après 24 ou 48 heures de maturation, les ovocytes sont, soit congelés, soit fécondés par ICSI (63). Cette méthode peut précéder une cryoconservation de tissu ovarien. L'obstacle est la durée de la folliculogénèse, 6 mois chez la femme. Il faut 120 jours pour passer d'un follicule primordial à un follicule secondaire (64).

Aujourd'hui, plusieurs centaines d'enfants sont nés suite à cette technique. Cette dernière est surtout réalisée chez des femmes porteuses d'un SOPK. Le risque est génétique : « d'imprinting » et il y aurait un haut risque de fausses couches (34-42).

3 – CHEZ L'HOMME

La préservation de la fertilité chez l'homme adulte est plus simple et mieux connue que chez la femme. La congélation du sperme comme moyen de conservation est une technique qui date des années 1950. En 1963, aux Etats-Unis, ont lieu les premières naissances par inséminations artificielles avec du sperme cryopréservé grâce à Sherman. Il crée la première banque de sperme. En France, il faudra attendre 1973 pour l'ouverture du premier CECOS (73). Le recueil de sperme est généralement réalisé par masturbation dans le cadre de la préservation de la fertilité.

D'autres techniques existent. En cas d'éjaculation rétrograde complète, il peut être recueilli dans les urines. En cas d'azoospermie excrétoire, une ponction ou biopsie épидidymaire est réalisée ; si l'azoospermie est sécrétoire : c'est une biopsie ou une ponction testiculaire (39).

Le sperme récolté est liquéfié puis centrifugé. Le culot contient les spermatozoïdes les plus mobiles, potentiellement les plus féconds. Il est récupéré et centrifugé de nouveau pour rinçage dans le milieu de culture et des cryoprotecteurs sont ajoutés (44).

Avec un recueil on peut en principe faire environ 4 pailles de 0,25cm³ qui seront conservées dans l'azote liquide à moins 196°C. Pour les patients qui n'ont pas d'enfant, on réalisera un second recueil. Une paille est égale à une tentative de FIV. La qualité du sperme peut être altérée même après un seul cycle de chimiothérapie (40). A Lille, la conservation se fait jusqu'à 13 jours de traitement même si, selon certains auteurs, elle serait possible jusqu'à l'azoospermie (36).

4 – SUIVI ET ATTENTE D'UNE REPRISE DE LA FERTILITE SPONTANEE

Comme nous l'avons développé précédemment, prédire la toxicité d'une chimiothérapie chez la femme, en terme d'infertilité définitive ou d'insuffisance ovarienne précoce, est compliqué (64).

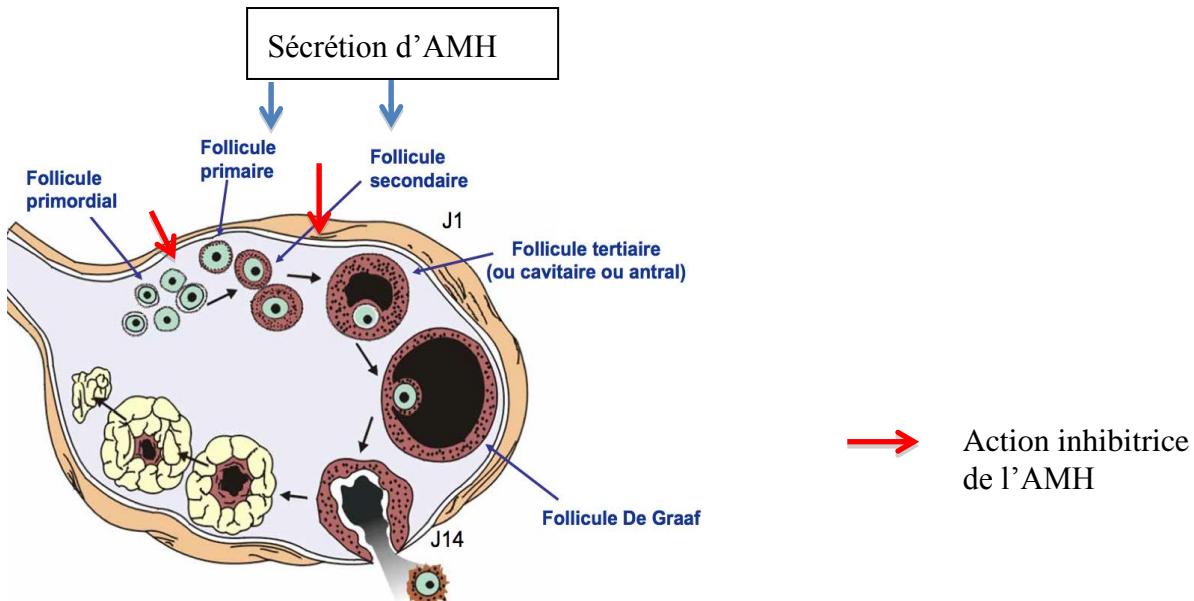
Chez l'homme, la cryopréservation de sperme est une méthode simple. Elle n'impose ni délai comme la stimulation ovarienne chez la femme, ni intervention chirurgicale comme une ovariectomie. Elle peut donc être proposée facilement, que le patient ait de fortes chances de retrouver une fertilité ou non.

Chez la femme, c'est différent. Dans certains cas, les chimiothérapies utilisées dans le mélanome ne sont pas considérées comme assez toxiques pour réaliser des techniques de préservation de la fertilité invasives. L'urgence thérapeutique ou la situation de la patiente peuvent aussi être des raisons pour lesquelles le traitement médicamenteux est préféré.

4-1 SAVOIR SI LA FEMME A RETROUVE « UNE FERTILITE »

Il faut distinguer une reprise des cycles menstruels et une reprise de la fertilité qui ne sont pas synonymes. Cette notion doit être précisée à la patiente. En effet, les cycles ne sont pas signe d'intégrité folliculaire (64).

La réserve folliculaire peut être appréciée par les dosages hormonaux : l'hormone anti müllérienne, l'oestradiolémie, l'inhibine B, la FSH, la LH, et par le compte folliculaire antral en échographie (64). L'hormone anti müllérienne est fabriquée par les cellules de la granulosa des follicules antraux et pré-antraux. Elle serait le « meilleur marqueur de la croissance folliculaire ». Son action consiste à inhiber le développement des follicules primordiaux et à freiner l'action de la FSH sur les follicules en croissance. Elle ne varie pas en fonction du cycle, contrairement aux autres hormones. Elle est peu influencée par la prise de médicaments fertiloprotecteurs (GnRH agonistes) sauf si ces derniers sont pris plus de 6 mois (66).



Rôle de l'AMH dans la folliculogénèse (75)

Après la chimiothérapie, des femmes peuvent retrouver un cycle en 6 à 9 mois et avoir des grossesses spontanées. Il existe un risque d'insuffisance ovarienne précoce qu'on ne peut pas prévoir quand il surviendra. Le projet de procréation ne doit donc « pas trop tarder ». Dans d'autres cas la stérilité s'installe d'emblée (34).

Les chances de retrouver une fertilité suite à une chimiothérapie sont difficiles à évaluer. Comme nous l'avons développé, la toxicité des molécules dépend de plusieurs paramètres. C'est pourquoi, à Lille, un « observatoire de la fertilité après cancer » a été créé afin d'étudier le devenir des femmes après l'arrêt des traitements. Pendant un an, les patientes viennent en consultation tous les 3 mois puis tous les 6 mois pendant la deuxième année. Ensuite, le relais du suivi est pris dans le cadre du projet « elle va guérir puis voudra un enfant... » (cf. tableau).

Tableau récapitulatif du suivi post chimiothérapie

A 3 mois	Dosage de l'AMH,	Echographie : CFA
A 6 mois	FSH, E2, inhibine B rapide*	
A 9 mois	Dosage de l'AMH FSH, E2, inhibine B rapide*	
A 1 an	Dosage de l'AMH, FSH, E2, inhibine B après un mois d'arrêt de contraception. Fait entre J2 et J4 du cycle. TSH si radiothérapie Consultation 6 à 8 semaines après avec le médecin	Echographie : CFA
A 18 mois	Dosage de l'AMH FSH, E2, inhibine B rapide* Explication du suivi ultérieur par « elle va guérir, puis voudra un enfant... »	
A 2 ans	Dosage de l'AMH, FSH, E2, inhibine B après un mois d'arrêt de contraception. Fait entre J2 et J4 du cycle. TSH si radiothérapie Consultation 6 à 8 semaines après avec le médecin	Echographie : CFA
A 3 ans et tous les ans	Appel téléphonique et envoi de questionnaire (annexe 2) Proposition de bilan de la réserve ovarienne faite	

* si la patiente ne prend pas de contraception, en précisant le jour du cycle

CFA : compte folliculaire antral

4-2 CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, un délai de 2 à 10 ans peut être nécessaire pour retrouver une fertilité spontanée. On ne fait pas d'examen complémentaire de suivi. Si l'homme souhaite utiliser ses pailles pour une FIV, il recontacte le CECOS.

4-3 LA GROSSESSE APRES

Selon certains auteurs, en cas de grossesse spontanée après chimiothérapie, il n'y aurait pas d'induction d'anomalies congénitales ni cancers (39). Pour d'autres, des études complémentaires doivent être réalisées et les enfants suivis pour rechercher notamment une augmentation d'anomalie génétique (36-74). Un délai après le traitement est cependant recommandé afin d'éviter une potentielle toxicité sur les follicules en croissance et sur le fœtus. La durée optimum reste à déterminer, allant de 6 mois à 2 ans selon les auteurs (35-36-37-48). Chez l'homme, il est conseillé de ne pas débuter de grossesse avant 2 ans. Si la personne n'a pas pu bénéficier des techniques de préservation, les techniques d'AMP sont possibles avec un don d'ovocyte ou de sperme.

D – CAS CLINIQUES

1 - Cas de Madame V :

En 1996, à 23 ans, Madame V subit une exérèse d'un mélanome SSM de la nuque de Breslow faible.

En 2006, à 33 ans, une première récidive est apparue avec des métastases ovariennes à droite. A cette époque, en couple, la patiente a un désir d'enfant à court terme et ne prend plus de contraception. On lui conseille d'abandonner ce projet. Madame V. n'est pas informée des techniques de préservation de la fertilité. Elle reprend une contraception orale.

Le traitement a consisté en une ovariectomie droite suivie de 3 cures de dacarbazine. Lors d'un bilan d'extension, en 2007, il est mis en évidence une métastase pulmonaire unique et une cutanée de la fesse gauche pour lesquelles l'indication chirurgicale est retenue.

Trois autres cures de dacarbazine suivront, pour un total de 6 cures entre décembre 2006 et juillet 2007.

En mai 2011, à 38 ans, 4 ans après la fin du traitement, en couple, sans enfant, madame V a de nouveau arrêté sa contraception en accord avec l'équipe médicale. Elle désire avec son conjoint une grossesse. En parallèle, un dossier d'adoption est en cours. Elle ne souhaite pas réaliser de stimulation ovarienne ou avoir recours à des techniques d'AMP par peur d'influence sur le mélanome et une potentielle récidive. Aucun bilan hormonal n'a été réalisé pour évaluer son capital folliculaire.

A posteriori, elle aurait souhaité plus d'information sur les possibilités de grossesse ou de préservation de la fertilité. Elle croyait ne jamais avoir d'enfant, que le mélanome et la grossesse n'étaient pas compatibles. On aurait peut-être pu proposer à cette patiente un traitement médicamenteux.

2 - Cas clinique de Monsieur A :

Monsieur A. a été suivi en dermatologie, d'octobre 2008 à mai 2010, pour un mélanome métastatique sans lésion primitive retrouvée.

Les localisations secondaires étaient cérébrales et méningées d'emblée. Il avait, au moment du diagnostic, 39 ans. Il a reçu 8 cures de Fotémustine, 4 cures de Dépocyte en plus d'une irradiation cérébrale in toto, puis un traitement par Tiothépa.

Le pronostic étant sombre, initialement, aucune mesure de préservation de la fertilité n'a été proposée à Monsieur A. Le couple a reproché à l'équipe médicale de ne pas avoir pris en compte cet aspect de la prise en charge.

A la demande de Monsieur A et de sa compagne, un prélèvement au CECOS de Lille a été réalisé après les différents traitements en juin 2009. Les explications sur le pronostic de la maladie ont été données au couple et Monsieur A. n'avait pas de troubles de la compréhension empêchant une prise de décision.

Il est vrai que Monsieur A. aurait pu être informé sur la préservation de la fertilité avant sa chimiothérapie. Mais, devant le faible taux de survie dans le mélanome avec méningite carcinomateuse et localisations cérébrales, la probabilité que Monsieur A. puisse concrétiser avec sa compagne un projet de grossesse était faible. L'équipe médicale a privilégié le traitement du mélanome. Si l'insémination postmortem était permise, la situation aurait été différente ; mais ce n'est pas le cas en France.

Même si les chances de survie sont minimes, légalement le patient a le droit de conserver ses gamètes avant un traitement gonadotoxique indépendamment du pronostic. Par ailleurs, pour le patient, d'autant plus s'il est jeune, cette démarche peut être importante pour lui, dans le vécu de sa maladie.

Une consultation au CECOS aurait donc pu être proposée à Monsieur A. avant son traitement dans un but d'information, médico-légal et afin de lui laisser le choix de conserver ou non son sperme.

3 - Cas clinique de Madame C

Madame C, actuellement âgée de 33 ans, est suivie depuis 2007 pour un mélanome SSM de Breslow 0,82 mm de la fesse gauche. En février 2010, un curage inguino-iliaque gauche est réalisé devant une récidive ganglionnaire. En mai 2010, une lésion cérébrale temporale gauche est traitée par gammaknife.

En décembre 2010, des nodules pulmonaires suspects sont mis en évidence lors du bilan d'extension. Deux cures de dacarbazine sont réalisées puis, devant l'évolutivité de la maladie, un traitement par anti RAF est débuté en juin 2011.

Madame C. a été adressée au laboratoire de la reproduction en consultation, afin de discuter des possibilités de préservation de la fertilité dans son cas avant la réalisation d'une chimiothérapie, mais n'a pas donné suite.

La préservation de la fertilité est un droit, une possibilité mais pas une obligation pour le patient. Madame C a décidé de ne pas poursuivre la prise en charge mais a été informée.

DISCUSSION

A – PROTOCOLE

Le but est de déterminer une conduite à tenir simple et objective pour les patients atteints de mélanome, concernant la préservation de leur fertilité avant traitements.

En effet, les situations sont souvent complexes et nécessitent une bonne coopération entre les cancérologues et les médecins de la reproduction. C'est avec l'avis du Dr Saint Pol et du Dr Decanter que ces prises en charge ont été élaborées.

1-CHEZ L'HOMME

Il serait intéressant de proposer une cryopréservation de sperme à tout homme de moins de 55 ans. Chaque patient qui le souhaite sera reçu au CECOS avant l'initiation d'une chimiothérapie. Un rendez-vous, pris par le patient lui-même, pourra être prévu dans la semaine s'il y a une urgence thérapeutique. Les coordonnées seront indiquées sur la fiche informative.

Cette consultation a une valeur médico-légale sur le plan médical car, selon la loi, toute personne ayant un traitement risquant d'altérer sa fertilité a le droit de bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes. Le pronostic et l'état général, données qui orientaient précédemment la conduite à tenir, ne sont plus considérés comme des restrictions.

De plus, prévoir une consultation au décours de l'annonce du diagnostic permet au patient de prendre du recul, de réfléchir à cette possibilité et de poser ses questions si nécessaire. En effet, en hôpital de jour, beaucoup d'informations sont données concernant le cancer et les traitements. Dans un second temps, projeter les hommes dans une potentielle paternité après la chimiothérapie pourrait être bénéfique pour leur combativité et leur moral.

2- CHEZ LA FEMME

Chez la femme, la situation est plus complexe. La technique de préservation de la fertilité à choisir dépend de plusieurs facteurs. Elle s'adresse aux femmes de moins de 40 ans. Comme nous l'avons développé précédemment, quatre techniques peuvent théoriquement être proposées. Dans le cas du mélanome, le traitement médicamenteux sera le plus fréquemment choisi pour différentes raisons.

Dans le mélanome métastatique, l'initiation du traitement est souvent faite sans délais. La FIV en urgence et la conservation d'ovocyte sont deux techniques qui demandent une stimulation ovarienne préalable. Aux femmes pour lesquelles le traitement peut être différé de 3 semaines, la FIV en urgence pourra être proposée si elles sont en couple, sinon une préservation d'ovocyte est possible.

La cryopréservation ovarienne a une indication limitée dans le mélanome compte tenu de la possibilité de métastases ovariennes comme décrit dans le cas clinique. A Lille, l'équipe de reproduction a décidé de ne pas prendre de risque. Elle pourrait être proposée aux femmes de moins de 25 ans, pour lesquelles il y aurait une urgence thérapeutique et avant une chimiothérapie dont la toxicité est reconnue. Le but ne serait pas de greffer l'ovaire dans un

second temps mais de conserver les fragments dans l'attente que la technique de maturation in vitro des ovocytes se développe. Cette technique est pour le moment expérimentale. En pesant le bénéfice/risque, un âge limite de 25 ans a été posé. En effet, une ovariectomie réalisée chez une personne plus âgée provoquerait une perte de chance pour une grossesse spontanée, sachant qu'aucune alternative ne pourrait être proposée à ce jour.

Dans tous les cas, on peut proposer un traitement médicamenteux. Une injection sous-cutanée d'Enantone 3,75mg par mois pendant le temps de la chimiothérapie avec un maximum de 6 mois. Un macroprogestatif sera préféré si la chimiothérapie dure plus de 6 mois. Cette prescription pourrait être faite d'emblée en dermatologie, sans consultation au centre de préservation ovarienne. Ces traitements peuvent être prescrits, renouvelés par les médecins généralistes.

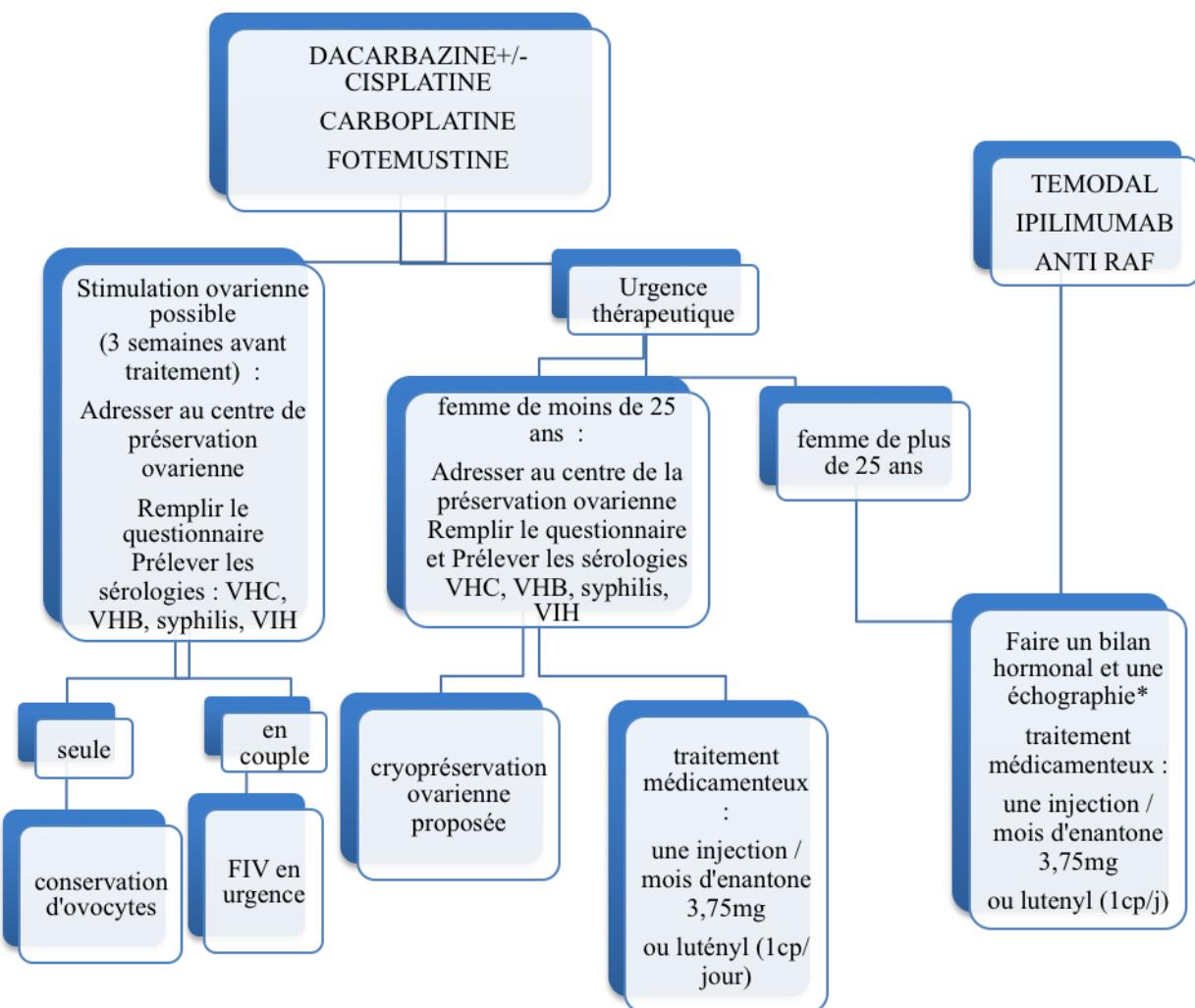
Un bilan hormonal doit précéder afin d'évaluer la fonction ovarienne de départ. Il comprend un dosage de l'AMH et si la patiente n'est pas sous contraception orale : les dosages de FSH, œstradiol, inhibine B, en précisant le jour du cycle. Une échographie de compte folliculaire antral doit le compléter.

Le protocole est établi en fonction des molécules utilisées, principal critère de décision.

Une consultation avec l'équipe de préservation ovarienne sera programmée : lorsque la stimulation ovarienne est indiquée ou lorsque la femme a moins de 25 ans et qu'elle bénéficiera d'une chimiothérapie ayant une forte toxicité. Dans ce cas, un formulaire (annexe n° 1) sera faxé dans le service. Les résultats des sérologies VIH, syphilis, VHB, VHC datant de moins de 6 mois devront être joints au questionnaire. Les femmes seront reçues avec un délai d'une semaine. Dans les autres cas, le suivi sera fait en dermatologie.

Parallèlement, dans toutes ces situations, il serait intéressant d'évaluer l'évolution de la fonction ovarienne au cours des chimiothérapies et lors de leur arrêt. Avoir des données précises sur la gonadotoxicité des molécules utilisées dans le mélanome permettrait de mieux orienter les patientes sur les possibilités de préservation de la fertilité. Comme nous l'avons vu précédemment pour de nombreuses molécules comme l'ipilimumab ou les anti RAF, leur impact reste inconnu. Pour cela, un dosage de l'AMH avant chimiothérapie et à chaque cure pourrait être fait en hospitalisation de jour et transmis au centre de préservation ovarienne.

ARBRE DECISIONNEL DE LA PRESERVATION DE LA FERTILITE CHEZ LA FEMME DE MOINS DE 40 ANS



* Bilan hormonal : AMH et si la patiente ne prend pas de contraceptif oral : FSH, œstradiol, inhibine B en précisant le jour du cycle
Echographie de compte folliculaire antral

Pour des renseignements complémentaires : Servane Ogez (30 757)

B - FICHE INFORMATIVE

1) Pour les hommes

Avoir un enfant après le mélanome

Vous venez d'apprendre que vous avez un mélanome nécessitant une chimiothérapie. Ces traitements peuvent avoir des effets toxiques sur la qualité de votre sperme et donc sur votre fertilité.

Nous ne pouvons pas prédire précisément le degré de cette toxicité et si ces effets seront réversibles ou non.

Il existe une façon simple de préserver votre sperme avant votre traitement.

Comment ?

Il suffit de prendre rendez-vous auprès du CECOS. Un médecin vous recevra en consultation et vous informera sur la procédure du recueil, de la conservation du sperme et pourra répondre à toutes vos interrogations.

Si vous décidez d'effectuer une cryopréservation de sperme : un premier recueil sera effectué le jour même, puis un second à 48h. Celui-ci se fait par masturbation au laboratoire. Le sperme est ensuite analysé puis congelé.

Il peut être conservé plusieurs années avant d'être utilisé via une assistance médicale à la procréation.

Coût ?

Le recueil et la conservation sont pris en charge par la sécurité sociale à 100 %.

Et Après...

C'est vous qui décidez du devenir de vos prélèvements. Vous pouvez à tout moment décider de les détruire. Vous n'avez aucune obligation de les utiliser. Tous les ans, un courrier du CECOS de Lille vous sera adressé afin de vous interroger sur votre projet parental et votre souhait ou non de la poursuite de la conservation.

En France, la loi précise qu'en cas de décès, le sperme conservé est détruit.

Où ?

Prendre rendez-vous au CECOS :
Hôpital Calmette, 59037 LILLE CEDEX
Tél : 03 20 44 66 33 - Fax : 03 20 44 69 48

2) Pour les femmes

Avoir un enfant après le mélanome

Vous venez d'apprendre que vous avez un mélanome nécessitant une chimiothérapie.

Ces molécules ont des effets toxiques sur votre fertilité, de façon transitoire ou permanente. Si des grossesses après ces traitements ont été rapportées, certaines femmes ont une ménopause précoce dès l'arrêt du traitement ou quelques années après. Nous ne pouvons pas prédire précisément comment votre corps va réagir et dans quelle situation vous serez. Aucun moyen efficace à 100 % n'existe à ce jour pour éviter cette atteinte.

Cependant, vous pouvez recevoir un traitement afin de protéger vos ovaires. Cela vous permettra de ne pas avoir de règles pendant la chimiothérapie et de tenter de préserver vos ovocytes au maximum pour une potentielle grossesse après. Deux molécules sont utilisées à Lille :

Si la chimiothérapie dure moins de 6 mois :

L'Enantone 3,75mg

Comment : une injection sous-cutanée par mois durant tout le temps de la chimiothérapie à réaliser par une infirmière.

Si la chimiothérapie dure plus de 6 mois :

Le lutényl

Comment : un comprimé tous les jours durant la chimiothérapie.

Nous vous proposons d'évaluer votre fertilité avant la chimiothérapie, pendant et après, par des bilans sanguins réalisés lors de vos hospitalisations.

Dans certains cas, vous pourrez rencontrer un spécialiste de la reproduction qui discutera avec vous des techniques de préservation de la fertilité :

- la cryopréservation d'embryons
- la cryopréservation d'ovocytes
- le prélèvement de tissu ovarien

Ces moyens nécessitent certaines conditions et ne peuvent pas être proposés à toutes les patientes.

CONCLUSION

Depuis quelques années, avec les avancées thérapeutiques en cancérologie et dans la biologie de la reproduction, les oncologues se sentent de plus en plus concernés par la préservation de la fertilité mais ils ne la prennent pas toujours en charge. Beaucoup de progrès reste à faire. Si tout le monde sait qu'une chimiothérapie provoque la chute des cheveux, des nausées, peu savent qu'elle peut rendre stérile.

Pour que l'on pense à la fertilité avant une chimiothérapie de façon systématique, il faut que le corps médical, les professions paramédicales soient sensibilisés, mais aussi les patients.

Dans les services de cancérologie, une coopération est nécessaire entre les médecins de la reproduction et les oncologues afin d'orienter si besoin précocement les patients en consultation.

Initialement en dermatologie, le faible pronostic du mélanome n'incitait pas à informer les patients sur cet effet secondaire des chimiothérapies ni sur les possibilités de cryopréservation. Des expériences ont cependant permis de mettre en évidence que les patients auraient souhaité plus d'information et accéder à ces techniques. Les protocoles établis dans ce travail ont pour but d'être simples et de déterminer rapidement la prise en charge adaptée. C'est une collaboration entre le service de dermatologie, le CECOS et le laboratoire de la reproduction. Bien entendu tous les patients ne peuvent être adressés en consultation spécialisée, c'est pourquoi, une certaine autonomie est nécessaire.

Mais l'assistance médicale à la procréation n'est pas qu'une affaire de spécialiste. Ainsi, la nouvelle loi de bioéthique a créé un nouvel article demandant aux médecins traitants d'informer les patients sur le don de gamète (art. L1244-1-2). Améliorer la qualité de vie du patient est une des missions importantes en médecine générale. Avant de réaliser une cryopréservation, le patient a besoin de renseignements, de prendre du recul, de réfléchir. Le médecin traitant est plus à même de discuter avec lui sur ce sujet car il connaît mieux son vécu, sa sensibilité et sa situation familiale. Plus disponible, il peut y consacrer une consultation.

Aujourd'hui, les patients s'informent beaucoup sur internet. Ils effectuent des recherches sur leur pathologie, le traitement. Des sites existent sur la préservation de la fertilité mais sont rédigés en anglais comme www.fertilehope.org/. Un équivalent facilement accessible en français sur Google serait un outil de "vulgarisation" pour les malades.

La prise en charge de la préservation de la fertilité surtout chez la femme nécessite une connaissance précise des effets des molécules sur les tissus germinaux. L'action des chimiothérapies sur la fertilité a surtout été étudiée dans les cancers hématologiques ou gynécologiques où elles sont utilisées en association. Dans le mélanome, elles sont utilisées en monothérapie et leur toxicité individuelle est peu connue. De plus les nouvelles thérapies, comme les anti RAF, appartenant aux thérapies ciblées, ont des effets totalement ignorés. Dans le futur, ces molécules auront probablement des indications plus larges. La mutation, en plus d'être présente dans 50 % des mélanomes, est aussi retrouvée dans les cancers thyroïdiens, ovariens et colorectaux (24). Des travaux sont encore nécessaires afin d'évaluer le retentissement des traitements sur le capital folliculaire des patientes.

Annexe 1 :

CENTRE DE PRESERVATION OVARIENNE ET OBSERVATOIRE DE LE FERTILITE
Hôpital Jeanne de Flandre - CHRU de Lille
2 Avenue Oscar Lambret 59037 LILLE CEDEX
Téléphone : 03 20 44 59 62 poste 30757 / 03 20 44 46 51
Télécopie : 03 20 44 66 43 / 03 20 44 58 68

FICHE DE RENSEIGNEMENTS

Document à faxer accompagné des **résultats des sérologies Hépatite B, Hépatite C, HIV, Syphilis** de moins de 6 mois

Nom de la patiente : Nom de Jeune Fille :

Prénom (s):.....

Date de naissance :

Adresse :

..... Téléphone :

Nom Médecin prescripteur :

Service de soin :

Coordonnées (email, tél, fax) :

DIAGNOSTIC

Diagnostic pathologique et stade :

Date du diagnostic :

Taille : Poids : Surface corporelle : Règles : oui non

Stade de développement pubertaire actuel :

TRAITEMENTS DEJA RECUS:

• Traitements hormonaux :

- Agoniste GnRH oui non - Oestroprogesteratifs oui non
- Progestatifs oui non - Autres oui non

• Chimiothérapie oui non

Date de début : Date de fin :

Molécules utilisées	Doses cumulatives reçues

• Radiothérapie oui non.

Si oui, dose et champ :

Dosimétrie ovarie :

Dosimétrie utérus :

Dosimétrie hypophyse/hypothalamus :

• Chirurgie gonadique oui non
Si oui, préciser :

DEMANDE DE PRESERVATION :

Congélation de tissu ovarien oui non
Congélation d'embryons oui non
Congélation d'ovocytes oui non

Combien de temps avons-nous avant le début des traitements ?.....

TRAITEMENTS PREVISIBLES

• Chimiothérapie oui non

Date de début :.....

Molécules utilisées	Doses cumulatives reçues

• Radiothérapie oui non.

Si oui, dose et champ :

Dosimétrie ovarie :.....

Dosimétrie utérus :

Dosimétrie hypophyse/hypothalamus :

REUTILISATION POTENTIELLE DU TISSU OVARIEN

Selon les connaissances actuelles

La maladie est-elle à risque de localisation ovarienne : oui non non connue

Autoriseriez-vous l'autogreffe de tissu ovarien ultérieure : oui non

Signature du Médecin prescripteur Date

Annexe 2 :

" Elle va guérir,
puis voudra un enfant "

GYNÉCOLOGIE

CONTRACEPTION

Date : âge : profession :

Date de fin de chimiothérapie : études :

- Statut marital : en couple + vie commune
 en couple sans vie commune
 célibataire
 mariée

1 - Prenez-vous une contraception ? OUI NON

SI OUI

2 - Sous quelle forme ?

- | | |
|---|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> comprimés | <input type="checkbox"/> implant |
| <input type="checkbox"/> anneau vaginal | <input type="checkbox"/> stérilet |
| <input type="checkbox"/> patch | |

3 - Quel est son nom ?

4 - Ressentez-vous les symptômes suivants ?

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> bouffées de chaleur | <input type="checkbox"/> maux de tête | <input type="checkbox"/> baisse de la libido |
| <input type="checkbox"/> dépression | <input type="checkbox"/> tensions mammaires | <input type="checkbox"/> sécheresse vaginale |
| <input type="checkbox"/> fatigue | | |

SI NON

5 - Etes-vous réglée ? OUI NON

6 - Vos cycles sont :

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> réguliers, tous les 28 à 35 jours | |
| <input type="checkbox"/> courts, tous les 26 jours ou moins | |
| <input type="checkbox"/> longs, plus de 35 jours | |
| <input type="checkbox"/> absents, vous n'avez pas saigné depuis : | |
| <input type="checkbox"/> anarchiques, vous saignez n'importe quand | |

Détaillez :

.....
.....
.....
.....

7 - Ressentez-vous les symptômes suivants ?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> bouffées de chaleur | <input type="checkbox"/> maux de tête |
| <input type="checkbox"/> baisse de la libido | <input type="checkbox"/> tensions mammaires |
| <input type="checkbox"/> sécheresse vaginale | <input type="checkbox"/> fatigue |

8 - Souhaitez-vous un enfant ?

- non Pourquoi :
- oui plus tard
- oui tout de suite
- oui quand j'aurai le feu vert du cancérologue

9 - Avez-vous parlé de l'éventualité d'une grossesse avec votre cancérologue ?

- oui non

10 - Vous a-t-il donné son autorisation pour débuter une grossesse ?

- oui non

11 - Avez-vous déjà essayé d'avoir un enfant ?

- oui non

SI OUI

12 - **Vous n'êtes pas enceinte.** Depuis combien de mois essayez-vous ?.....

13 - Prenez-vous un traitement pour vous aider à obtenir une grossesse ?

- oui non

Si oui lequel

14 - Avez-vous fait des inséminations intra-utérines ?

- oui non

Si oui combien d'insémination

15 - Avez-vous fait une tentative de Fécondation in Vitro ?

- oui non

Si oui combien de tentatives

16 - **Vous êtes enceinte :**

Combien de temps avez-vous attendu pour obtenir cette grossesse après l'arrêt de la contraception :
..... moisannée

17 - **Vous avez été enceinte.** Issue de la grossesse

- Accouchement FCS* IVG* IMG*

18 - Est-ce que le cancer a modifié votre vision de l'avenir, principalement concernant la maternité :

- oui non

19 - Est-ce que la consultation de préservation de la fertilité avant votre traitement a modifié votre désir d'être maman ?

- oui non

20 - Est-ce que cela a renforcé votre envie d'être maman ?

- oui non

POURQUOI ?.....

21 - Au contraire, est-ce que cela a diminuer ou même arrêté votre envie d'être maman ?

- oui non

POURQUOI ?.....

Commentaires libres :

* FCS : fausse couche – IVG : interruption volontaire de grossesse – IMG : interruption médicale de grossesse



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - N. CHEVALIER, D. DEWAILLY, P. FENICHEL. L'oncofertilité : vers une nouvelle spécialité? Annales d'Endocrinologie, 2009, 70, S33-S41.
- 2 - LESLIE R. SCHOVER, KIMBERLY BREY, ALAN LICHTIN, LARRY et al. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. Journal of clinical oncology, 2002, vol. 20, n°7, 1890-org. 1897
- 3 - CLAUS GARBE, KETTY PERIS, AXEL HAUSCHILD, et al. Diagnosis and treatment of melanoma : European consensus-based interdisciplinary guideline. Journal of cancer, 2010, 46, 270-283.
- 4 - CHRIS C. LEE, MARK B. FARIES, LESLIE A. WANEK, et al. Improved Survival for Stage IV Melanoma From an Unknown Primary Site. Journal of clinical oncology, 2009, volume 27, number 21.
- 5 - PR DOMINIQUE MARANINCHI, NICOLE CERF, DR PHILIPPE BOUSQUET. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France. Disponible sur <www.e-cancer.fr>.
- 6 - CORINNE ERICKSON, MARCIA S. DRISCOLL. Melanoma epidemic : Facts and controversies. Clinics in Dermatology, 2010, 28, 281-286.
- 7 - ANTHONY MONTELLA, ANNA GAVIN, RICHARD MIDDLETON, et al. Cutaneous melanoma mortality starting to change : A study of trends in Northern Ireland. European journal of cancer, 2009, 45, 2360-2366.
- 8 - R. DUMMER, A. HAUSCHILD, G. PENTHEROUDAKIS. Cutaneous malignant melanoma : ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2009, 20 (Supplement 4), iv129-iv131.
- 9 - LAUFAY TRYGGVADÓTTIR, METTE GISLUM, TIMO HAKULINEN, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964–2003 followed up to the end of 2006. Acta Oncologica, 2010, 49, 665-672.
- 10 - J.R. MARSDEN, J.A. NEWTON-BISHOP, L. BURROWS, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2010, 63, 1401-1419.
- 11 - JEAN-HILAIRE SAURAT, JEAN-MARIE LACHAPELLE, DAN LIPSKER ET LUC THOMAS. Le mélanome. J.-J. GROB, C GAUDY-MARQUESTE. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, p. 667-681.
- 12 - GENOMEL, the melanoma genetics consortium. Disponible sur <http://www.genomel.org/physician_information.php>.

- 13 - S. NÉGRIER, P. SAIAG, B. GUILLOT, et al. Recommandations pour la Pratique Clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO. Ann Dermatol Venereol, 2005, 132, 10, S79-85.
- 14 - C. DERANCOURT, Z. KHALIL, M. COLOMB, et al. Malades suivis pour mélanome de stade I-II : modalités diagnostiques des métastases viscérales. Ann Dermatol Venereol, 2006, 133, 979-84.
- 15 - BENJAMIN PIURA, IGAL KEDAR, SAMUEL ARIAD, et al. Case report Malignant Melanoma Metastatic to the Ovary. Gynecologic oncology, 1998, 68, 201–205.
- 16 - F. SABBAN, M. BOUKERROU, N. MUBIAYI et al. A. Métastase ovarienne d'un mélanome malin : à propos d'un cas. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2005, 33, 409–411.
- 17 - MARY ALICE NADING, CHARLES M. BALCH, ARTHUR J. SOBER. Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification on Dermatologists and Their Patients. Semin Cutan Med Surg, 2010, 29, 3, 142-147.
- 18 - CHARLES M. BALCH, JEFFREY E. GERSHENWALD, SENG-JAW SOONG, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of clinical oncology, 2009, volume 27, number 36.
- 19- M. MANDALA, G.L. IMBERTIB, D. PIAZZALUNGAC, et al. Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lymph node positivity, disease-free and overall survival in clinical stages I-II AJCC skin melanoma : Outcome analysis from a single-institution prospectively collected database. European journal of cancer, 2009, 45, 2537–254.
- 20 - G. QUÉREUX, A.BROCARD, B. DRÉNO. Dacarbazine : Déticène®. Ann Dermatol Venereol, 2007, 134, 1001-3.
- 21 - M.-F. AVRIL. Fotémustine : Muphoran®. Ann Dermatol Venereol, 2007, 134, 997-1000.
- 22 - Sous la direction du Professeur Bernard Grillo. Chimiothérapie et immunothérapie du mélanome. Montpellier : Espaces34, 2006, 210p.
- 23 - F. STEPHEN HODI, STEVEN J. O'DAY, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. New England journal of medicine, 2010, 363, 8, 711-723.
- 24- INSTITUT DE CANCEROLOGIE GUSTAVE ROUSSY. Cancer de la peau : les mélanomes. Disponible sur <http://www.igr.fr/fr/page/melanomes_2303>.
- 25 - L. MORTIER. Quoi de neuf en cancérologie cutanée ? Annales de dermatologie, 2010, 137, supplément 4, S158-S164.

25 bis - JUN GUO, LU SI, YAN KONG, et al. Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients with metastatic melanoma harboring *c-Kit* mutation or amplification, JCO, July 20, 2011, vol. 29, n°. 21, 2904-2909.

26 - KEITH T. FLAHERTY, IGOR PUZANOV, et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. New England journal of medicine, 2010, 363, 9, 809-819.

27- GORANA TOMASIC. Mélanomes cutanés. Réflexions en Médecine Oncologique, octobre 2010, N°42, Tome 7, 4-14.

28 - SCHWARTZ JL, MOZURKEWICH EL, JOHNSON TM. Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. Cancer, 2003 May 1, 97(9):2130-3

29 - AMIE GUPTA, MARCIA S. DRISCOLL. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. Clinics in Dermatology, 2010, 28, 287–292.

30 - LENS MB, ROSDAHL I, AHLBOM A, ET AL. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. J Clin Oncol, 2004, Nov 1, 22(21):4369-75.

31 - MILLER E, BARNEA Y, GUR E, et al. Malignant melanoma and pregnancy: second thoughts. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010 Jul, 63(7):1163-8.

32 - ALEXANDER A, SAMLOWSKI WE, GROSSMAN D, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. J Clin Oncol, 2003 Jun, 21(11):2179-86. Review. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22):3670.

33 - SHUHAILA A, ROHAIZAK M, PHANG KS, et al. Maternal melanoma with placental metastasis. Singapore Med J, 2008 Mar, 49(3):e71-2.

34 - DOMINIQUE DE ZIEGLER, ISABELLE STREULI, IOANNIS VASILOPOULOS, et al. Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach. Cancer and fecundity, February 2010, Vol. 93, N°. 3.

35- C. BASILLEA, A. TORREA, M. GRYNBERGA, et al. Mise au point : traitements anticancéreux et réserve ovarienne. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010, 39, 433-443.

36 - T. GURGAN, C. SALMAN, A. DEMIROL. Pregnancy and Assisted Reproduction Techniques in Men and Women after Cancer Treatment. Placenta, 2008, 29, S152–S159.

37 - MEIROW D, NUGENT D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Human reprod update, 2001, 7, 535-43.

38 - TRISTAN GAUTHIER, PASCAL PIVER, LISE-MARIE DURAND, et al. Chimiothérapie et préservation de la fertilité féminine. Presse Med, 2010, 39, 786-793.

- 39 - S. BRINGER-DEUTSCH A, J. BELAISCH-ALLART, A. DELVIGNE. Préservation de la fertilité en cas de traitement stérilisant . Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010, 39, S53–S66.
- 40- STEPHANIE J.LEE, LESLIE R.SCHOVER, ANN H. PARTRIDGE, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, Vol 24, N°18, 2917-2931.
- 41 - L. SITBON SITRUK, M. SANSON, M. PRADES, et al. Chimiothérapie à gonadotoxicité inconnue et préservation de la fertilité : exemple du temozolamide. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2010, 38, 660–662.
- 42- THEODOROS MALTARIS, RUDOLF SEUFERT, FRANZ FISCHL, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2007, 130, 148–155.
- 43 - P.GRANET. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. EMC. mise à jour 2010, 3-1362. Elsevier Masson SAS, Paris, Traité de médecine Akos.
- 44 – GENE ETHIQUE. Assistance médicale à la procréation. Disponible sur <http://www.genethique.org/doss_theme/dossiers/amp/amp.asp>.
- 45 - AGENCE DE LA BIOMEDECINE. Rapport annuel 2009, Activités : données essentielles. Disponible sur <www.agence-biomedecine.fr>.
- 46 - D. DIBIE-KRAJCMAN. Les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, arrêté du 3 août 2010. La Revue Sage-femme, 2010, 9, 287-305.
- 47 – Président P. BAS, Rapporteur : L. DEREPAS. La révision des lois de bioéthique. Disponible sur <www.conseil.etat.fr/cde/media/document//etude.bioethique_ok.pdf>.
- 48 - THE ETHICS COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Fertility preservation and reproduction in cancer. Fertility and Sterility, 2005, Vol. 83, N° 6.
- 49 - MM. ALAIN CLAEYS ET JEAN-SÉBASTIEN VIALATTE. La loi bioéthique de demain (Évaluation de l'application de la loi du 6 août 2004). 17/12/2008. Disponible sur <www.assemblee-nationale.fr>.
- 50 - GABRIELLE BERTIER, EMMANUELLE RIAL-SEBBA AND ANNE CAMBON-THOMSEN. 2004–2009 : révision de la loi de bioéthique en France, quels enjeux, quels débats ? Assistance médicale à la procréation, gestation pour autrui, transplantation. Médecine & Droit, 2010, Volume 2010, Issues 100-101, pages 42-48.
- 51 - Président M. ALAIN CLAEYS, Rapporteur M. JEAN LEONETTI. Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la révision des lois de bioéthique. Enregistré à la présidence de l'assemblée nationale le 20 janvier 2010. Disponible sur <www.assemblee-nationale.fr>.

52 - J. BELAISCH-ALLART. Au-delà de quelles limites l'AMP n'est-elle plus valable ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2002, 30, 793-798.

53 - AGENCE DE BIOMEDECINE. Contribution du conseil d'orientation de l'agence de la biomédecine aux débats préparatoires à la révision de la loi de bioéthique. 20/06/2008. Disponible sur <www.agence-biomedecine.fr>.

54 - A. JARDIN. L'âge de l'homme doit-il limiter la prise en charge d'un couple en AMP ? Editorial ,Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2007, 35, 495-497.

55 - J. COHEN. L'âge de l'homme doit-il limiter la prise en charge d'un couple en AMP ? Gynecol Obstet Fertil, 2007, 35, 495-7.

56 - DANIEL M. ZAPZALKA, J. BRUCE REDMON, JON L. PRYOR. Survey of Oncologists regarding Sperm Cryopreservation and Assisted Reproductive Techniques for Male Cancer Patients. CANCER, 1999, Volume 86, Number 9, 1812-1817.

57 - D'après la communication de J.-F. VELEZ DE LA CALLE, avec la collaboration de B. BROUSSIN et C. LELAIDIET. Propos recueillis par C. FALLET. Influence de l'âge paternel. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010, 39, 36-38.

58 - ASSEMBLEE NATIONALE. Projet de loi relatif à la bioéthique, adopté par l'assemblée nationale en première lecture. 15 février 2011. Disponible sur www.assemblee-nationale.fr.

59 - ETATS GENERAUX DE LA BIOETHIQUE, rapporteur général : ALAIN GRAF. Rapport final. 1er juillet 2009. Disponible sur www.etatsgenerauxdelabioethique.fr/.

60 - LE SENAT. Les documents de travail du sénat série législation comparée : l'accès à l'assistance médicale à la procréation, LC 193. Janvier 2009. Disponible sur <www.assemblee-nationale.fr>.

61 - PIERRE JOUANNET, JEAN-MARIE KUNSTMANN, ALAIN THÉBAULT, et al. Peut-on accéder à la demande d'utilisation du sperme congelé avant chimiothérapie alors que l'homme est à la phase terminale de son cancer? A propos d'un cas. La Tribune des CECOS, septembre 2004, n°15. Disponible sur <<http://www.ethique-clinique.com/articles.html>>.

62 - L'ASSEMBLÉE FÉDÉRALE DE LA CONFÉDÉRATION SUISSE. Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée. 18 décembre 1998 (Etat le 13 juin 2006). Disponible sur <http://www.admin.ch/ch/f/rs/810_11/index.html#id-2>.

63 - M. GRYNBERGA, L. HESTERSB, J. BÉNARDA, et al. Préservation de la fertilité féminine : place de la maturation ovocytaire in vitro. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2011, 40, 103-108.

64 - B. COURBIÈREA, M. PROVANSALA, J. SAIAS-MAGNANB, et al. Quels sont actuellement les espoirs réels de grossesse après cryoconservation ovarienne ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2007, 35, 666 - 677.

65 - Cours d'embryologie en ligne à l'usage des étudiants et étudiantes en médecine. Développé par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse) <http://www.embryology.ch/francais/evorimplantation/furchung02.html>

66 - Y. AUBARD, P. PIVER, T. GAUTHIER. Faut-il modifier nos indications de cryopréservation du tissu ovarien ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2009, 37, 773-774.

67- B. COURBIÈRE, G. PORCU, J. SAIAS-MAGNAN, et al. Cryoconservation ovarienne : problèmes cliniques et éthiques. A propos d'une série de cas d'autoconservation de tissu ovarien. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2006, 34, 607-614.

68 - CHARISSE A. LAMAR AND ALAN H. DECHERNEY. Fertility preservation: state of the science and future research directions. Fertility and Sterility, 2009, Vol. 91, N° 2, 316-319.

69 - CLOWSE ME, BEHERA MA, ANDERS CK, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. J Womens Health (Larchmt), 2009, 18, 3, 311-9.

70 - P. FENICHEL, N. CHEVALIER. Existe-t-il des médicaments fertiloprotecteurs en cas de chimiothérapie chez la femme? Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2011, 39, 63–66.

71 - R. BECK-FRUCHTER, A. WEISS1 AND E. SHALEV. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. Human Reproduction Update, 2008, Vol.14, N°6, 553–561.

72 - VON WOLFF M, KÄMMERER U, KOLLMANN Z, et al. Combination of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists with GnRH antagonists before chemotherapy reduce but does not completely prevent a follicle-stimulating hormone flare-up. Fertil Steril, 2011, 95, 1, 452-4.

73 - MOUTEL GREGOIRE. Evolution des pratiques d'autoconservation de sperme et de garde des embryons avant et après les lois de bioéthique de Juillet 1994 : Incidences sur l'organisation des centres d'assistance médicale à la procréation. Thèse, 1997. Disponible sur <www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/PageByName/Gynecologie-reproduction>.

74 - JACQUES DONNEZ & S. SAMUEL KIM & DAVID F. ALBERTINI. Proceedings of the First World Congress on Fertility Preservation: executive summary. J Assist Reprod Genet, 2010, 27, 191-195

75 - ANNE-KAREN FAURE. Chapitre 2 : Ovogenèse, folliculogénèse, fécondation. Année universitaire 2010/2011.Université Joseph Fourier de Grenoble

AUTEUR : Nom – Prénom : DELAHAIX – GASNEREAU Elodie

Date de Soutenance : lundi 9 janvier 2012

Titre de la Thèse : La préservation de la fertilité avant chimiothérapie dans le mélanome

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : Médecine générale

Mots-clés : Mélanome, chimiothérapie, préservation de la fertilité

Résumé :

Contexte : La préservation de la fertilité commence à être mieux prise en charge en cancérologie. Elle est encadrée par les lois de bioéthique dont une dernière version est parue en 2011. L'émergence de nouveaux traitements modifiant la survie dans le mélanome permet de proposer cette opportunité aux patients.

Méthode : L'analyse de la littérature a permis d'évaluer la situation du mélanome, en particulier son pronostic et ses traitements ainsi que la toxicité des chimiothérapies. L'étude de la nouvelle loi de bioéthique concernant l'assistance médicale à la procréation (l'AMP) et des différentes techniques de préservation de la fertilité existantes aussi bien chez l'homme que chez la femme a servi à élaborer le protocole de prise en charge des patients.

Résultats : Le mélanome est un cancer qui atteint une population jeune. Au stade métastatique, le pronostic est sombre mais de nouveaux traitements sont pleins d'espoir notamment les anti CTLA-4 et les inhibiteurs de la voie MAP Kinase (anti RAF). Les chimiothérapies classiques ont une gonadotoxicité avérée ; concernant les molécules plus récentes il n'existe pas de données. La préservation de la fertilité est un droit pour le patient, encadrée par les lois de bioéthique modifiées en 2011. Chez l'homme la cryoconservation de sperme est une technique validée simple et bien connue. Chez la femme, la situation est plus complexe avec la possibilité de cryoconservation d'embryon, technique validée mais nécessitant plusieurs conditions. Les autres moyens sont encore expérimentaux comme par exemple la maturation d'ovocytes in vitro.

Devant les avancées dans le traitement du mélanome et la dimension légale de la préservation de la fertilité, une prise en charge adaptée des patients avec une information claire est importante. Pour y répondre, une procédure va être mise place dans le service de dermatologie du centre hospitalier universitaire régional de Lille. Une évaluation de ces protocoles sera secondairement réalisée afin d'en déterminer les conséquences, les bénéfices et de les adapter si besoin.

Avant une chimiothérapie, tous les hommes de moins de 55 ans recevront une fiche informative avec les coordonnées du CECOS. Si le patient le souhaite, il pourra prendre rendez-vous et réaliser un recueil ou non.

Pour les femmes de moins de 40 ans, en fonction de la chimiothérapie utilisée, de leur âge, de l'urgence thérapeutique et de leur situation familiale, la prise en charge sera différente. Un arbre décisionnel a donc été réalisé en fonction de ces paramètres afin de faciliter l'orientation de la patiente.

Conclusion : La prise en charge de la fertilité dans le cadre d'un cancer est un sujet important dans le projet de vie des patients. Pour mener à bien ce projet, une collaboration est nécessaire entre les oncologues, les médecins de la reproduction et les médecins généralistes.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET

Assesseurs : Madame le Docteur Valérie MITCHELL

Madame le Docteur Pascale SAINT POL

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Laurent MORTIER