

AVRIL 2024

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER : QUELLES PRIORITÉS POUR LA RECHERCHE ?

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER : QUELLES PRIORITÉS POUR LA RECHERCHE ?

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner les actions de lutte contre les cancers en France.

Ce document doit être cité comme suit : © Préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer : quelles priorités pour la recherche?, collection « État des lieux et des connaissances », Institut national du cancer, avril 2024.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

SOMMAIRE

RÉDACTEURS	3
INTRODUCTION GÉNÉRALE	5
1. AXES PRIORITAIRES DE RECHERCHE EN PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ FÉMININE.....	7
1.1. IMPACT DES STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE DU CANCER SUR L’OVAIRE ET LA FERTILITÉ FUTURE.....	7
1.1.1. Effets du cancer et des traitements utilisés sur la fonction de reproduction	7
1.1.2. Mécanismes de toxicité gonadique.....	9
1.2. TECHNIQUES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ FÉMININE	10
1.2.1. Risques des techniques de préservation de la fertilité	11
1.2.2. Bénéfices à la mise en place d’une technique de préservation de la fertilité.....	11
1.2.3. Améliorer les techniques de préservation de la fertilité existantes	12
1.2.4. Développement de nouvelles stratégies de préservation de la fertilité	13
1.2.5. Préservation de la fertilité après-cancer	14
1.3. GROSSESSE APRÈS-CANCER ET RESTAURATION DE LA FERTILITÉ	15
1.3.1. Délai pour démarrer une grossesse (hors cancer du sein).....	15
1.3.2. Stratégies pour la grossesse.....	15
1.3.3. Cas particulier du cancer du sein	15
1.3.4. Cas particulier : irradiation pelvienne	16
1.3.5. Cas particulier de la greffe de cortex ovarien	16
2. AXES PRIORITAIRES DE RECHERCHE EN PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ MASCULINE.....	18
2.1. ÉVALUER L’IMPACT DES TRAITEMENTS CONVENTIONNELS (CHIMIOTHÉRAPIE, RADIOTHÉRAPIE) ET DES NOUVELLES THÉRAPIES SUR LA FONCTION DE REPRODUCTION MASCULINE	18
2.1.1. Altérations quantitatives et qualitatives de la spermatogenèse	19
2.1.1.1. Altérations du testicule prépubère	19
2.1.1.2. Altérations du testicule pubère ou adulte	20
2.1.2. Altérations des glandes annexes du tractus génital masculin.....	21
2.1.3. Effets de la maladie sur les fonctions testiculaires	21
2.1.4. Fertilité à l’âge adulte et impact sur la descendance.....	22
2.2. ÉVALUER, AMÉLIORER ET DÉVELOPPER LES PROCÉDURES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ MASCULINE	22
2.2.1. Évaluer les procédures de préservation de la fertilité masculine	23
2.2.2. Améliorer et développer les procédures de préservation de la fertilité masculine.....	24
2.2.2.1. Par congélation des cellules germinales immatures ou matures.....	24
2.2.2.2. Par protection sans congélation des cellules germinales immatures	25
2.3. RESTAURATION DE LA FERTILITÉ	25
2.3.1. Restauration de la fertilité par conception spontanée ou par utilisation de spermatozoïdes conservés	25
2.3.2. Restauration de la fertilité par utilisation du tissu testiculaire conservé	26

3. CONSTITUTION DE COLLECTIONS D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES	29
4. IDENTIFICATION DES AXES PRIORITAIRES PERMETTANT D'APPRÉHENDER LES ENJEUX PSYCHOSOCIAUX LIÉS À LA PRÉSERVATION ET À LA RESTAURATION DE LA FERTILITÉ DES HOMMES ET FEMMES (AYANT ÉTÉ) ATTEINTS DE CANCER.....	30
4.1. APPRÉHENDER LES CONSÉQUENCES DU CANCER ET DE SES TRAITEMENTS SUR LES PROJETS PARENTAUX ET LES TRAJECTOIRES DES COUPLES CONCERNÉS	30
4.2. COMPRENDRE, MAINTENIR ET AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS (AYANT ÉTÉ) ATTEINTS DE CANCER ET CONCERNÉS PAR LA PRÉSERVATION ET/OU LA RESTAURATION DE LA FERTILITÉ.....	31
4.3. LUTTER CONTRE LES INÉGALITÉS SOCIALES ET TERRITORIALES DE SANTÉ DANS LE CADRE DE LA PRÉSERVATION ET DE LA RESTAURATION DE LA FERTILITÉ SUITE AU CANCER ET À SES TRAITEMENTS	32
4.4. DÉVELOPPER DES APPROCHES PARTICIPATIVES ET COMMUNAUTAIRES EN LIEN AVEC LA PRÉSERVATION ET LA RESTAURATION DE LA FERTILITÉ SUITE AU CANCER ET À SES TRAITEMENTS	33
4.5. FACILITER ET AMÉLIORER LA COMMUNICATION SOIGNANT-PATIENT DANS LE CADRE DE LA PRÉSERVATION ET DE LA RESTAURATION DE LA FERTILITÉ SUITE AU CANCER ET À SES TRAITEMENTS	33
4.6. EXPLORER LES PRATIQUES, CROYANCES ET REPRÉSENTATIONS PROFANES ET PROFESSIONNELLES CONCERNANT SA FERTILITÉ, SA PRÉSERVATION ET SA RESTAURATION APRÈS UN CANCER	34
CONCLUSION GÉNÉRALE	35
BIBLIOGRAPHIE	37

RÉDACTEURS

COORDINATION DU RAPPORT

Institut national du cancer

HOOG-LABOURET Natalie, pédiatre responsable de département, recherche en pédiatrie

AXE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ FÉMININE

Coordinateur

Dr SONIGO Charlotte, gynécologue médicale, médecin de la reproduction,
Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

Experts

BEAU Isabelle, chargée de recherche, CRHC, Inserm UMR-S 1185, Université Paris-Saclay, Paris

BENOIT Alexandra, sage-femme, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

BERGER Claire, oncopédiatre, CHU Saint-Étienne, Saint-Étienne

CHEVILLON Florian, hématologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

COURBIERES Blandine, gynécologue, médecin de la reproduction, Hôpital de la Conception,
Marseille

DECANTER Christine, gynécologue, médecin de la reproduction, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille

HAMY Anne-Sophie, oncologue, Institut Curie, Paris

LABRUNE Elsa, biologiste de la reproduction, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon

MOUTEL Grégoire, laboratoire d'éthique médicale et médecine légale Paris V, Paris

POIROT Catherine, biologiste de la reproduction, Hôpital Saint-Louis, Paris

ROUX Christophe, biologiste de la reproduction, CHRU Besançon, Besançon

ROTRUBIN Noémie, représentante de patients, Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir

AXE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ MASCULINE

Coordinateur

Pr RIVES Nathalie, biologiste de la reproduction, CHU Hôpitaux de Rouen, Rouen

Experts

BARRAUD LANGE Virginie, biologiste de la reproduction, Hôpital Cochin, Paris

BUJAN Louis, biologiste de la reproduction, Hôpital Paul de Viguier, Toulouse

DALLE Jean-Hugues, oncopédiatre, Hôpital Robert-Debré, Paris

FOUCHET Pierre, directeur de recherche CEA, UMRE008-1274, Fontenay-aux-Roses

DUBOIS Damien, représentant de patients

PARTICIPATION TRANSVERSALE

Sciences humaines et sociales et psychologie

PREAU Marie, professeure de psychologie sociale de la santé, Université Lyon 2, Inserm, Lyon

BOUHNICK Anne Déborah, SESSTIM Inserm, Marseille

PANNARD Myriam, maître de conférence en psychologie sociale de la santé, Université Lumière Lyon 2, Inserm, Lyon

Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)

ELEFANT Elisabeth, médecin embryologiste, CRAT, Paris

MARIN Benoît, PUPH en santé publique, épidémiologiste, CRAT, Paris

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

PIÉDOÛE Gwendoline de, chargée de communication scientifique

Ligue contre le cancer

HINFRAY Jérôme, chargé de communication scientifique

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Au cours des dernières décennies, la survie des patients atteints d'un cancer a considérablement augmenté en raison des progrès diagnostiques et thérapeutiques (Allemani *et al.*, 2018 ; Cowppli-Bony *et al.*, 2019 ; INCa, 2021). Le taux de survie à cinq ans des cancers de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte (AJA) dépasse les 80 % (Bonaventure *et al.*, 2017 ; INCa, 2021). Ainsi, une nouvelle population de jeunes adultes, guéris d'un cancer mais présentant des séquelles liées aux effets indésirables des traitements reçus, a émergé ces dernières années et ne va cesser de croître. Les altérations de la fertilité font partie des effets indésirables qui ont le plus grand impact à long terme sur la qualité de vie des patients en âge de procréer et atteints d'un cancer, indépendamment du sexe (Deshpande *et al.*, 2015 ; Mulder *et al.*, 2021). De plus, les troubles de la fonction gonadique constituent également un enjeu majeur dans l'après-cancer, chez les patients, leurs conjoints et les parents d'enfants guéris d'un cancer (Taylor and Ott, 2016).

Une consultation spécialisée, dite de préservation de la fertilité (PF), réalisée idéalement avant l'initiation des traitements, fait désormais partie intégrante du parcours de soins des patients jeunes atteints de cancer, comme le stipulent le Plan cancer 2014-2019 ou les différentes recommandations nationales et internationales (Lambertini *et al.*, 2016 ; ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation *et al.*, 2020 ; INCa, 2021). Cette consultation de PF a pour objectif d'informer les patients et les parents de patients mineurs de l'impact des traitements envisagés sur la fertilité future et de mettre en œuvre d'éventuelles procédures de PF (conservation des gamètes et tissus germinaux) adaptées au genre, à l'âge, au type de cancer et au traitement envisagé.

Cette consultation a pour but d'informer les patients, grâce aux connaissances actuelles, du possible impact de la prise en charge du cancer sur la fertilité et de discuter de la mise en place des mesures ayant pour objectif de limiter l'altération de la fertilité ou de préserver des gamètes et/ou du tissu germinale (Donnez and Dolmans, 2017 ; Tran *et al.*, 2022). Plusieurs techniques, dites de PF (conservation des gamètes et tissus germinaux), sont aujourd'hui disponibles chez la femme comme chez l'homme.

En France, la PF fait partie des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) qui sont mises en œuvre dans un cadre législatif spécifique défini initialement par la loi de bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004 et dans la loi révisée n° 2011-814 du 7 juillet 2011 et n° 2021-1017 du 3 août 2021 (loi bioéthique révisée n°2011-814 du 7 juillet 2011 et n° 2021-1017 du 3 août 2021, n.d.). Ainsi, le code de la santé publique précise que « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée peut bénéficier du recueil ou du prélèvement 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, en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ou en vue du rétablissement d'une fonction hormonale. »

Malgré ces recommandations opposables nationales et internationales, cette consultation de PF n'est pas encore proposée à tous les patients atteints de cancer et/ou devant recevoir un traitement gonadotoxique.

La PF est un domaine en constante évolution du point de vue technique. Au cours des cinq dernières années, de nouvelles techniques se sont développées, élargissant le champ des

indications de PF. Même si le niveau de preuve en termes d'efficacité des techniques a augmenté, le nombre d'enfants nés dans le monde suite à l'utilisation des gamètes voire du tissu germinale (uniquement le tissu ovarien) conservés dans le cadre d'un cancer est encore limité. Par ailleurs, les données de sécurité sanitaire concernant certaines de ces techniques de PF sont également limitées rendant les pratiques hétérogènes. Ainsi, il est nécessaire d'étudier les résultats cliniques des différentes méthodes par un suivi au long cours de tous les individus ayant recours à une technique de préservation de la fertilité afin de mieux appréhender à long terme l'efficacité et la sécurité des procédures. Des études expérimentales sont également nécessaires pour développer de nouvelles techniques de préservation et de restauration de la fertilité. De ce fait, une meilleure connaissance de l'impact des traitements sur la fertilité ultérieure et la fonction de reproduction ainsi que des mécanismes moléculaires impliqués, l'amélioration des méthodes de PF actuellement disponibles et le développement de nouvelles stratégies constituent autant d'enjeux majeurs pour la prise en charge des patients atteints de cancer.

L'objectif de ce groupe de pilotage est d'identifier les axes sur lesquels pourront s'appuyer les programmes de recherche afin de permettre des progrès en matière de préservation et de restauration de la fertilité des personnes atteintes d'un cancer. L'ensemble des disciplines de recherche sont mobilisées : fondamentale, translationnelle, clinique, sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique.

Une première partie de cette synthèse s'intéressera particulièrement aux axes prioritaires en PF féminine, puis une seconde partie sera dédiée à la PF masculine. Enfin, une dernière partie s'attachera à identifier les axes prioritaires en sciences humaines et sociales.

Pour chacun de ces axes prioritaires, après un bref état actuel des connaissances, les problématiques rencontrées sont exposées. Les perspectives et axes de recherche envisageables sont alors présentés aboutissant à proposer des études (i) épidémiologiques longitudinales prospectives basées sur la constitution de cohortes de suivi de patients, (ii) en physiopathologie, (iii) en sciences humaines afin de mieux appréhender l'impact psychologique pour les patients de la PF ou de l'infertilité liée au traitement du cancer et (iv) des études fondamentales sur les modèles expérimentaux. Les différentes études proposées sont données pour exemples et pistes de réflexion. Il ne s'agit en rien d'une liste exhaustive des recherches à mettre en place dans le cadre de la PF féminine ou masculine. Ce rapport tient compte également de l'analyse bibliographique qui a été effectuée en amont de la rédaction du thésaurus « Préservation de la fertilité et cancer », publié par l'Institut national du cancer en avril 2021 dans la collection « Recommandations et référentiels ».

1. AXES PRIORITAIRES DE RECHERCHE EN PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ FÉMININE

Les axes de recherche en PF féminine sont déclinés en **trois axes prioritaires** :

- **le premier axe** concerne l'amélioration des connaissances sur l'impact des stratégies de prise en charge du cancer et des traitements sur la fertilité future, la fonction de reproduction et les mécanismes moléculaires de la toxicité ovarienne ;
- **le second axe** concerne la connaissance des bénéfices et des risques des techniques actuellement disponibles pour préserver des cellules germinales. Des pistes pour améliorer les techniques de PF déjà existantes et le développement de nouvelles stratégies de PF seront également discutées au sein de cet axe ;
- **le troisième axe** porte sur la restauration de la fertilité et les grossesses après-cancer. Là aussi, de nombreuses questions se posent, notamment sur le délai possible pour obtenir une grossesse en limitant les risques pour les patientes et pour la descendance, les stratégies à mettre en place pour optimiser les chances de grossesse et les modes d'utilisation du matériel préservé. Un focus particulier a été proposé concernant le cancer du sein, l'irradiation pelvienne et la greffe de cortex ovarien.

1.1. Impact des stratégies de prise en charge du cancer sur l'ovaire et la fertilité future

L'impact des différentes thérapeutiques anticancéreuses sur la fertilité ultérieure est variable en fonction des traitements utilisés (type, dose, association...). Si l'impact de certains traitements a bien été évalué, tant sur le plan clinique à distance des traitements que sur le plan fondamental, de nombreuses inconnues demeurent, notamment concernant des thérapeutiques plus récentes ou moins souvent administrées. Par ailleurs, il a été montré que certains paramètres liés à la patiente au moment du cancer – comme l'âge ou la réserve ovarienne – influencent également la fonction gonadique à distance des traitements ; néanmoins, d'autres facteurs pourraient également être en jeu.

1.1.1. Effets du cancer et des traitements utilisés sur la fonction de reproduction

Il est aujourd'hui bien connu qu'il existe une altération de la fertilité, et au maximum une insuffisance ovarienne prématurée, chez les femmes ayant reçu certaines chimiothérapies ou une irradiation ovarienne. Les agents alkylants sont reconnus comme les agents les plus gonadotoxiques (Chow *et al.*, 2016). Les risques n'étant, cependant, pas identiques pour toutes les patientes recevant les mêmes traitements dans les mêmes conditions, il existe très probablement des facteurs de susceptibilité (génétique par exemple) propres à chaque patiente. Si des doses d'équivalent cyclophosphamide ont été proposées pour prédire le risque d'hypofertilité après-cancer dans l'enfance (Green *et al.*, 2014), ceci est encore récent et ne permet pas de prédire la fonction gonadique à distance, dans tous les cas et de manière personnalisée. De plus, de nombreuses inconnues existent quant à l'impact des nouvelles thérapeutiques utilisées dans le cadre du cancer telles que les thérapies ciblées. Des questions restent en suspens concernant

l'impact du cancer et des traitements utilisés sur la fonction de reproduction, notamment à long terme. En effet, il existe peu de données sur les chances de grossesses spontanées chez les femmes désirant un enfant après avoir eu un cancer. D'autre part, les modes d'obtention de la grossesse (grossesse naturelle, utilisation de technique d'AMP, recours au don de gamètes...) sont mal répertoriés chez les femmes ayant eu une grossesse après-cancer. Les risques pour la descendance en cas d'antécédent de chimiothérapie, de radiothérapie ou d'autres thérapeutiques ne sont pas connus, notamment en fonction du délai après la fin des traitements.

Lorsqu'une patiente souhaite concevoir à distance d'un cancer, il n'existe pas de facteurs permettant de prédire la fertilité après-cancer. Si l'hormone antimüllérienne (AMH) est un bon reflet de la réserve ovarienne, ce n'est pas un facteur prédictif de fertilité, des grossesses ayant été rapportées après-cancer malgré un taux d'AMH indétectable (Hamy *et al.*, 2016). Les indicateurs les plus objectifs de la fertilité après-cancer seraient, *in fine*, les taux de grossesses cliniques et de naissances d'enfants vivants chez les patientes jeunes guéries d'un cancer désirant un enfant. Chez ces jeunes femmes, le délai optimal après la fin des traitements pour démarrer une grossesse n'est pas bien connu, ni par rapport au risque possible de rechute (essentiellement concernant les pathologies hormonodépendantes) ni par rapport au risque potentiel pour la descendance.

Aussi, il semble nécessaire d'organiser et de systématiser un suivi au long cours des enfants et des femmes jeunes ayant eu un cancer, surtout s'ils ont reçu des thérapeutiques potentiellement toxiques pour les ovaires, notamment dans l'enfance. Dans le cadre des cancers de l'enfant, le suivi est particulièrement compliqué au moment de la transition ou du relais adulte, car la multiplicité des intervenants (oncologue pédiatre, pédiatre, oncologue adulte, gynécologue, endocrinologue, médecin de la reproduction) est responsable d'un parcours de soins fragmenté.

Ce suivi, propre aux questions de fonctions gonadiques et de fertilité, doit être réalisé en parallèle du suivi habituel du cancer et doit permettre d'évaluer différents paramètres, à différentes étapes de la vie et notamment :

- la fonction et réserve ovarienne : dosages hormonaux, échographie pelvienne ;
- le désir de grossesse, l'impact de l'antécédent de cancer sur le désir de grossesse, les enjeux émotionnels impliqués et les angoisses (peur de la récurrence, peur de la transmission héréditaire de la maladie...) ;
- la fertilité : tentative de grossesse et, en cas de grossesse, mode d'obtention de la grossesse, délai pour concevoir, issues et éventuelles complications de la grossesse. La survenue de grossesses non désirées est également un indicateur important.

Des données longitudinales répondant à ces questions pourraient être issues d'études fondées sur des données préexistantes (registres, file active de patients...), complétées le cas échéant par des données collectées spécifiquement pour la recherche (suivi régulier des patients, réponses à des questionnaires ponctuels...) ou issues des bases de données médico-administratives avec lesquelles elles pourraient être chaînées (faisabilité et pertinence de ces dernières à évaluer). Aujourd'hui, des études sont en cours afin d'évaluer la fonction ovarienne des adultes ayant eu un cancer dans l'enfance par envoi de questionnaires. Des études complémentaires avec, par exemple, l'élargissement de l'envoi de ce questionnaire à toutes les personnes ayant eu un cancer avant 40 ans seraient intéressantes. Par ailleurs, la mise en place de registres nationaux et de circuits systématisés avec des données structurées permettrait d'obtenir de multiples données exploitables et analysables. Ces données seraient à la fois biologiques (dosages hormonaux), échographiques et déclaratives. Des recherches qualitatives (entretiens par exemple) et

quantitatives (questionnaires par exemple) en sciences humaines et sociales seraient utiles afin d'appréhender les enjeux psychosociaux liés aux conséquences de la maladie et de ses traitements sur le projet parental des patients. Il faudra déterminer comment mettre en place ces registres, dans quelles conditions les chercheurs y auraient accès et comment mettre en relation ces données avec celles de la prise en charge et du suivi de la pathologie cancéreuse. À moindre échelle, des études longitudinales de suivi des patientes ayant eu un cancer peuvent être mises en place, soit à partir des centres de médecine de la reproduction ayant réalisé la PF, soit à partir des centres de lutte contre le cancer. Il serait dans un premier temps, intéressant de mixer les registres et les bases de données existants enfants/adultes ou centres de diagnostic et prise en charge/centres de PF et AMP.

1.1.2. Mécanismes de toxicité gonadique

Les mécanismes permettant d'expliquer la toxicité gonadique ou gonadotoxicité des différents traitements ont été explorés dans divers modèles expérimentaux, allant de l'étude histologique d'ovaires de femmes après chimiothérapie à la culture cellulaire en présence des métabolites actifs des agents chimiques en passant par des études utilisant des modèles animaux. De très nombreuses études ont été réalisées et plusieurs hypothèses ont été évoquées en fonction des molécules utilisées, dont l'apoptose des follicules primordiaux constituant la réserve ovarienne, une atteinte du stroma ovarien ou une entrée en croissance massive des follicules de réserve (Sonigo *et al.*, 2019). Cependant, les résultats sont parfois contradictoires et plusieurs questions restent en suspens. L'impact potentiel des nouvelles thérapeutiques sur l'ovaire, comme les thérapies ciblées, a été peu évalué à ce jour.

Ainsi, des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre le mécanisme d'action des traitements sur la réserve ovarienne et la cause de la déplétion folliculaire en fonction des traitements utilisés. De plus, dans le cadre du traitement du cancer, les protocoles de chimiothérapie nécessitent une association de traitements, or, l'effet d'une combinaison de plusieurs chimiothérapies sur l'ovaire n'a jamais été évalué. D'autre part, l'impact des chimiothérapies sur l'ADN des ovocytes, notamment des follicules primordiaux, est mal connu, ce qui limite l'information des patientes sur les éventuels risques pour la descendance.

Si des études histologiques d'ovaires humains ont été effectuées il y a de nombreuses années pour évaluer l'impact de la maladie et des traitements sur les gonades (Meirow *et al.*, 2007 ; Shai *et al.*, 2021), elles sont plus difficilement réalisables aujourd'hui. L'évaluation de la gonadotoxicité des chimiothérapies se base essentiellement sur des modèles de cultures organotypiques ou cellulaires *in vitro* ou sur des études *in vivo* chez le rat ou la souris. Si les modèles murins sont couramment utilisés, il est cependant important de rappeler que des résultats obtenus chez la souris sont à extrapoler avec précaution à la femme. En effet, non seulement, mimer les doses et protocoles est souvent difficile, mais encore la physiologie ovarienne et la réponse aux traitements peuvent différer. Des études sur l'ovaire humain sont extrêmement compliquées à mener, mais seraient nécessaires pour confirmer les données obtenues dans les différents modèles expérimentaux. Cependant, cela nécessite en premier lieu la disponibilité des échantillons biologiques destinés à la recherche. L'accès à ces échantillons pour les laboratoires de recherche tout en connaissant les antécédents et traitements des patientes permettrait des avancées importantes.

La meilleure compréhension des mécanismes de gonadotoxicité permettrait le développement de nouvelles thérapeutiques ayant pour objectif de limiter la perte folliculaire et présenterait de

nombreux intérêts. Elles pourraient être utilisées en association avec les techniques existantes, et être administrées quels que soient l'âge, la pathologie ou le traitement proposé. En évitant une éventuelle insuffisance ovarienne prématurée (IOP), elles préviendraient également les déficits hormonaux et leurs nombreuses conséquences (retard pubertaire, ostéoporose...). Cela permettrait d'apporter une meilleure information aux patientes, notamment quant au risque éventuel pour la descendance.

Au total, une meilleure connaissance de la fertilité et de la fonction de reproduction à distance des cancers en fonction des différents paramètres est primordiale afin d'apporter une information claire et appropriée dans toutes les situations et de guider au mieux les patientes et les professionnels dans le choix de la technique de PF à mettre en place. De surcroît, mieux comprendre les mécanismes d'atteinte de la fonction ovarienne lors des chimiothérapies permettra de développer de nouvelles thérapeutiques afin de limiter l'altération de la réserve ovarienne chez ces patientes.

1.2. Techniques de préservation de la fertilité féminine

Aujourd'hui, plusieurs techniques dites de PF visant à préserver des cellules germinales de l'impact potentiellement délétère des stratégies de prise en charge du cancer (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie ou traitement pharmacologique) peuvent être proposées aux femmes jeunes et aux filles prépubères atteintes de cancer. Parmi les techniques actuellement disponibles, il existe la congélation d'ovocytes matures (ou d'embryons) réalisée avec ou sans stimulation hormonale préalable, ainsi que la cryoconservation de cortex ovarien qui constitue la seule option réalisable pour les filles avant la puberté. Des études sont en cours pour développer des techniques innovantes et améliorer les techniques actuelles. Par ailleurs, chaque technique de PF présente des avantages et des inconvénients, et l'évaluation de la balance bénéfices-risques est primordiale pour conseiller au mieux les patientes.

Parmi les techniques de préservation de fertilité, la congélation d'ovocytes matures après hyperstimulation ovarienne contrôlée est à privilégier chez les patientes pubères, en l'absence de contre-indication et lorsque le délai avant le traitement oncologique le permet. En l'absence de temps ou en cas de contre-indication à une stimulation hormonale (tumeur hormonodépendante en place, par exemple) par les oncologues, on peut proposer aux patientes dont la réserve ovarienne est satisfaisante une ponction d'ovocytes immatures avec maturation *in vitro* (MIV) et/ou un prélèvement de tissu ovarien lorsque cela est réalisable. Chez les patientes non pubères, la seule technique réalisable sera la cryoconservation de cortex après prélèvement de tissu ovarien. Dans ce cadre, il est possible d'associer une congélation d'ovocytes prélevés sur la pièce de cortex ovarien puis maturés *in vitro*. La congélation de cortex ovarien est possible après le début des traitements anticancéreux considérés à faible risque gonadotoxique (par exemple les chimiothérapies d'induction et de consolidation utilisées pour traiter les leucémies aiguës ou les lymphomes) (Poirot *et al.*, 2019), mais doit être envisagée dès que le traitement prescrit est prévu très gonadotoxique. Des injections d'agonistes de la GnRH peuvent également être prescrites en association bien que leur rôle bénéfique pour la fonction de reproduction soit controversé (Dolmans *et al.*, 2020). Des recommandations nationales et internationales proposent des stratégies de préservation en fonction des caractéristiques des patientes et des situations (ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation *et al.*, 2020 ; INCa, 2021).

Des études supplémentaires bien menées sont nécessaires afin de mieux connaître la balance entre les bénéfices et les risques de ce traitement sur la fertilité après-cancer.

1.2.1. Risques des techniques de préservation de la fertilité

Le principal frein à la proposition d'une congélation ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne est le potentiel risque, à court ou à long terme, d'aggravation du pronostic d'une pathologie hormonodépendante, comme le cancer du sein. Les quelques études disponibles sur la sécurité des protocoles de stimulation de PF et sur leur impact sur le pronostic de la maladie sont rassurantes. Cependant, ces études sont limitées par la nature observationnelle, le petit nombre de patientes, le manque d'information sur la tumeur du sein et le type de traitement réalisé, ainsi que par la nature des groupes comparés et le type de protocole de stimulation utilisé.

En conséquence, des études supplémentaires tant cliniques que fondamentales sont nécessaires pour mieux évaluer les potentiels risques des techniques de PF sur la pathologie. Des études longitudinales de suivi au long cours sont primordiales pour évaluer les risques de récurrence en fonction des techniques de PF mises en place et des différentes situations. Par exemple, il serait nécessaire de mieux évaluer les risques potentiels de la stimulation hormonale en cas de tumeur hormonodépendante ou dans des situations de chimiothérapies néoadjuvantes. Cependant, ces études prospectives peuvent être difficiles à mettre en place. Dans un premier temps, des études rétrospectives sur de larges cohortes peuvent permettre de répondre à certaines de ces questions. Des études ayant pour objectif d'évaluer l'impact de la stimulation hormonale sur les cellules cancéreuses *in vitro* ou *in vivo* pourraient également être mises en place.

En dehors des conséquences des techniques de PF sur l'évolution de la maladie, chaque technique de PF comporte des risques qu'il est important d'évaluer afin d'informer et de guider au mieux les patientes. Parmi eux, ceux de la technique en elle-même (risque thrombo-embolique en cas de stimulation de l'ovulation, risque hémorragique liée à la ponction), ceux pour la fertilité future comme l'impact éventuel sur la réserve ovarienne d'une ovariectomie pour cryoconservation de fragments de cortex.

L'échec de la PF, c'est-à-dire l'absence de grossesse après réutilisation des gamètes ou tissu ovarien conservés reste néanmoins l'un des principaux risques. En effet, quelle que soit la technique de PF mise en place, il n'y a pas de garantie de grossesse avec l'utilisation ultérieure et les patientes doivent en être informées.

1.2.2. Bénéfices à la mise en place d'une technique de préservation de la fertilité

Si la question de la fertilité est intégrée au dispositif d'annonce depuis le Plan cancer 2014-2019 et qu'une consultation de PF est largement recommandée par les différentes sociétés savantes, plusieurs questions restent en suspens quant au bénéfice et à l'efficacité des techniques de PF. En effet, si les résultats publiés sont encourageants et que des grossesses ont été obtenues avec toutes les techniques de PF actuellement disponibles, le nombre d'enfants nés après utilisation de gamètes préservés semble encore relativement faible. À ce jour, peu de données sont disponibles concernant le nombre de patientes qui ont utilisé leurs gamètes rendant l'information sur l'efficacité des techniques peu contributive. Ce manque de données est sûrement lié au manque de recul et au fait qu'une grande partie des patientes n'a pas encore souhaité réutiliser le matériel congelé.

Ainsi, des études longitudinales sont nécessaires afin d'évaluer les taux de réutilisation, les naissances vivantes obtenues en fonction des techniques mises en place, de l'âge au moment des traitements, des paramètres de la réserve ovarienne...

Par ailleurs, plusieurs questions éthiques se posent au moment de la consultation de PF : faut-il proposer une technique de PF si la réutilisation est compromise ? Faut-il proposer une technique de PF si les chances de grossesse à la réutilisation sont considérées comme extrêmement faibles ? Si oui, quel est l'impact tant sur le plan psychologique (« faux espoir ») que sur le plan clinique (rapport bénéfice/risque ; décalage éventuel d'un projet de grossesse avec délai pour passer aux alternatives plus long si gamètes congelés) ? Si la patiente est en couple au moment de la consultation et qu'une congélation ovocytaire est proposée, faut-il proposer une congélation d'embryon ? Cela peut concerner de nombreux couples et poser des questions, notamment concernant le statut de ces embryons et leur réutilisation. En effet, en cas de séparation du couple ou du décès d'un des deux membres, au regard de la loi actuelle de bioéthique, ces embryons ne peuvent être réutilisés, faisant de cette question un enjeu important. Ainsi, des études de sciences humaines et sociales sont nécessaires pour tenter de répondre à ces questions afin d'informer au mieux les patientes au moment de la consultation de PF pour qu'elles puissent être au centre de la prise de décision. Certaines publications ont montré que la consultation de PF en elle-même, indépendamment de la mise en place d'une technique de PF, pouvait avoir un effet bénéfique sur le vécu des patientes. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer ce bénéfice et définir l'information à fournir aux patientes. Des études sur le développement et la mise en place d'outils d'aide à la décision sont nécessaires afin de définir l'information à donner. Ces études pourraient être menées dans des démarches de recherches participatives afin d'intégrer les populations concernées aux questionnements qui les concernent.

1.2.3. Améliorer les techniques de préservation de la fertilité existantes

Il existe deux principales techniques de PF féminine : la vitrification d'ovocytes (matures ou immatures) et la cryoconservation de cortex ovarien.

La vitrification d'ovocytes matures ne peut être réalisée que chez la femme pubère et nécessite d'obtenir un nombre suffisant d'ovocytes pour permettre des chances « raisonnables » d'avoir un enfant après réutilisation par technique d'AMP de type FIV/ICSI. Plus l'âge au moment de la PF est avancé, plus faibles sont les chances de concevoir et ce quel que soit le nombre d'ovocytes ayant pu être congelés. De plus, la stratégie de mise en place et de réalisation d'une PF par vitrification ovocytaire est souvent compromise par l'urgence à débiter un traitement pour le cancer qui peut s'avérer être gonadotoxique et/ou gamétotoxique et/ou génotoxique. La congélation de cortex ovarien peut être réalisée avant l'âge de 36 ans, elle permet de conserver un nombre important de follicules. La question de l'indication de réaliser un prélèvement d'un ovaire entier ou juste d'un lambeau de cortex ovarien contenant les follicules de réserve, voire des deux ovaires en cas de très forte gonadotoxicité attendue, se pose. D'autre part, en cas de pathologie néoplasique à fort risque d'infiltration tumorale ovarienne, sa réutilisation par technique d'autogreffe peut être compromise. C'est notamment le cas des leucémies aiguës. Cette limitation nécessite de mettre au point des techniques de réutilisation du cortex ovarien autres que l'autogreffe.

Si toutes les techniques de PF ont déjà fait preuve de leur efficacité par l'obtention de naissances, plusieurs pistes d'amélioration peuvent être proposées. Tout d'abord, on peut chercher à améliorer le nombre d'ovocytes conservés. La technique de vitrification ovocytaire a solutionné la

congélation des ovocytes matures, avec des taux de survie après décongélation élevés. Cependant, les taux de grossesse post-décongélation sont encore faibles et un travail est nécessaire sur les techniques de congélation. Le nombre et la qualité des ovocytes conservés conditionnent la probabilité d'obtenir une grossesse et d'avoir au moins un enfant. La mise au point de protocoles de stimulation ovarienne contrôlée pourrait permettre d'obtenir un nombre optimum d'ovocytes matures au cours d'un cycle de stimulation. Des stratégies de double stimulation sont proposées dans certaines situations lorsque le temps le permet afin d'augmenter le nombre d'ovocytes préservés. Ces possibilités passent par une meilleure connaissance fondamentale de la croissance folliculaire et de l'apoptose physiologique. Les follicules antraux immatures peuvent aussi, être ponctionnés soit par ponction échoguidée par voie vaginale soit sur des fragments de cortex ovarien, puis maturés *in vitro*. Une optimisation des techniques de recueil et des protocoles de maturation *in vitro* devrait être adaptée à ces situations de PF. Concernant la congélation de cortex ovarien, une optimisation de la technique de congélation serait intéressante. En effet, la congélation de cortex ovarien peut se faire par congélation lente ou par vitrification. Néanmoins, son efficacité en termes de réutilisation passe par une optimisation des techniques (taille des fragments de cortex, épaisseur idéale de la corticale...).

1.2.4. Développement de nouvelles stratégies de préservation de la fertilité

Les méthodes de PF actuellement disponibles peuvent être limitées par l'âge, le statut des patientes, le type de pathologie et l'urgence à débiter les traitements. Ces techniques peuvent être difficiles à mettre en place et la réutilisation des cellules germinales sous toutes leurs formes reste incertaine. Du fait de manque de recul, l'impact à long terme de la cryoconservation de cortex ovarien sur la réserve ovarienne n'est pas bien connu. Si de plus en plus de grossesses sont décrites, ces stratégies ne représentent malheureusement pas des garanties de grossesse pour les patientes. De nouvelles thérapeutiques, permettant par exemple de limiter la perte folliculaire, présenteraient de nombreux intérêts. Elles pourraient être utilisées en association avec les techniques existantes, et être administrées quels que soient l'âge, la pathologie ou le traitement proposé. En évitant une éventuelle IOP, elles préviendraient également les déficits hormonaux et leurs nombreuses conséquences (retard pubertaire, ostéoporose...). Ces traitements pourraient être particulièrement intéressants pour les femmes présentant des paramètres de la réserve ovarienne altérés, chez qui aucune méthode de PF n'est actuellement réalisable. Le développement de ces traitements est possible, car les mécanismes de la gonadotoxicité sont aujourd'hui de mieux en mieux connus même s'ils ne sont pas encore totalement élucidés et parfois controversés. En fonction des différentes théories de gonadotoxicité, des dizaines de molécules ont déjà été proposées (Xiong *et al.*, 2021). Ces études nécessitent la mise au point de modèles expérimentaux sur l'animal ou sur cellules isolées.

Dans le cadre de la cryoconservation de cortex ovarien, il existe un risque potentiellement important d'envahissement du tissu ovarien par des cellules malignes dans certaines pathologies (leucémies aiguës), ce qui peut contre-indiquer l'autogreffe. La mise en place d'alternatives est nécessaire. Deux stratégies sont avancées comme alternatives à l'autogreffe de cortex ovarien quand celle-ci est contre-indiquée :

- la folliculogenèse *in vitro*. Si celle-ci peut être assez facilement réalisée sur certaines espèces animales, chez l'homme, plusieurs équipes ont établi la preuve de concept que l'on peut obtenir *in vitro* des ovocytes en métaphase II. Cependant, de nombreuses études complémentaires doivent être menées pour permettre d'obtenir des ovocytes en

métaphase II susceptibles d'être fécondés *in vitro* pour l'obtention d'embryons dont le développement devrait permettre la naissance d'enfant en bonne santé et dont la genèse ne compromet en rien le devenir de l'individu dont ils sont à l'origine (absence de modifications génétiques et limitation des effets épigénétiques) ;

- l'obtention de follicules préantraux isolés et purifiés pouvant être incorporés dans une matrice mimant le stroma de la corticale ovarienne devrait permettre, après transplantation chez la patiente guérie, l'obtention d'un véritable ovaire artificiel autonome.

Les autres perspectives possibles qui ne sont pas exhaustives sont l'utilisation de cellules souches pour générer des follicules, des ovocytes... ; la congélation d'ovaire entier ; la survie *ex vivo* de l'ovaire en milieu adapté, etc.

La question du modèle à utiliser pour la mise au point de nouvelles techniques de PF est primordiale. Le modèle humain reste différent des modèles animaux. Il est donc difficile de transposer à l'humain des résultats obtenus chez l'animal. Seul un essai d'utilisation chez l'humain validera les résultats. Un prérequis avant ces essais chez l'humain est la possibilité de création d'embryons *in vitro* lors des projets de recherche. En effet, une réflexion sur la possibilité de réaliser des études sur la compétence au développement de l'ovocyte via la fécondation et la conception d'embryon semble nécessaire. La fécondation pour concevoir des embryons et un suivi du développement embryonnaire sans transfert permettraient une validation avant des études humaines.

Des recherches cliniques chez quelques patientes candidates devraient offrir la possibilité d'évaluer les possibilités concernant notamment l'ovaire artificiel et de progresser dans cette voie de restauration de la fertilité en cas de risque néoplasique.

1.2.5. Préservation de la fertilité après-cancer

Lorsque qu'aucune technique de PF n'a été mise en place ou que les résultats, en termes de nombre d'ovocytes conservés, est considéré comme décevant, il est proposé dans certains cas de réaliser, à distance des traitements, une conservation d'ovocytes après stimulation. Plusieurs questions sont soulevées par ces nouvelles stratégies : à quelle population de femmes propose-t-on cette cryoconservation ? À partir de quel délai peut-on proposer une stimulation ? Est-ce que ces stratégies peuvent être proposées même en cas d'altération sévère de la réserve ovarienne ? Quel est l'objectif, notamment en termes de nombre d'ovocytes conservés ? Quel est l'impact psychologique de la réalisation de plusieurs cycles de stimulation après-cancer ?

Des études longitudinales, évaluant le coût, l'efficacité, les risques, l'impact psychologique, avant de mieux appréhender le rapport bénéfice/risque de cette stratégie, seraient nécessaires ainsi que pour cibler la population à qui ce type de stratégies serait bénéfique.

1.3. Grossesse après-cancer et restauration de la fertilité

Chez les patientes avec un antécédent de cancer, une grossesse à distance des traitements est généralement possible, sous réserve de l'accord des oncologues. Cependant, de nombreuses questions se posent encore quant à la possibilité d'une grossesse, au délai optimal pour démarrer une grossesse, aux potentiels risques pour la descendance et aux moyens disponibles pour obtenir une grossesse. De plus, l'aspect psychologique de ces projets de vie chez des patientes ayant craint de mourir de leur cancer est important à prendre en compte.

1.3.1. Délai pour démarrer une grossesse (hors cancer du sein)

Une des principales questions que se posent les médecins et les patientes est le délai minimal possible entre la fin des traitements et le démarrage du projet de grossesse. Deux paramètres sont à prendre en considération : le risque de récurrence et de rechute pour la patiente d'une part, le risque pour la descendance d'autre part. Le délai classique entre le diagnostic de la pathologie et l'autorisation d'une grossesse est de deux ans, du fait notamment du risque maximal de récurrence dans les deux premières années pour une majorité des cancers. Des données complémentaires sont néanmoins nécessaires pour le confirmer. Ces données pourraient être obtenues grâce à des études longitudinales. L'autre point majeur est le risque pour la descendance, surtout quand des traitements gonadotoxiques induisant des mutations de l'ADN en particulier ont été délivrés. Les connaissances actuelles se basent sur des études réalisées sur des modèles murins (Meirow *et al.*, 2001), mais la fiabilité d'un tel modèle a déjà été évoquée précédemment. Il est particulièrement difficile de trouver le modèle idéal pour évaluer cette question pourtant primordiale pour les jeunes femmes.

1.3.2. Stratégies pour la grossesse

Quand une patiente a un désir de grossesse après un cancer, la question du mode d'obtention de la grossesse se pose, essentiellement quand des gamètes ont été conservés. En cas d'insuffisance ovarienne prématurée, l'utilisation des gamètes préservés ou des alternatives ne fait pas débat. Les questions se posent pour savoir à quel moment les alternatives, comme le don d'ovocytes, doivent être abordées avec la patiente.

Cependant, en cas de reprise de la fonction ovarienne, la meilleure stratégie à mettre en place (tentative de grossesse spontanée, prise en charge en AMP, utilisation des gamètes préservés) n'est pas clairement établie et de nombreux facteurs sont à prendre en compte. Des études complémentaires sont nécessaires pour tenter de répondre à ces questions.

1.3.3. Cas particulier du cancer du sein

Dans le cadre du cancer du sein, principal cancer de la femme jeune en âge de procréer, des questions particulières et supplémentaires se posent en raison de l'hormonodépendance de la pathologie et de la nécessité, en cas de présence de récepteurs hormonaux, d'un traitement par hormonothérapie pendant 5 à 10 ans en fonction des études.

Le premier débat porte sur le délai possible pour démarrer un projet de grossesse, surtout chez les patientes sous hormonothérapie. À quel moment une pause thérapeutique est-elle envisageable ? Comment réduire au maximum cette pause thérapeutique ? Des grossesses spontanées étant possibles à l'issue des traitements, comment articuler la meilleure prise en charge entre tentative de grossesse naturelle, utilisation des gamètes et nouvelle tentative d'AMP ? Des

recommandations européennes récentes, fondées essentiellement sur des études anciennes réalisées sur des modèles murins, ont amené à une modification des pratiques quant au délai de grossesse possible entre l'arrêt du tamoxifène et le début possible d'une grossesse, du fait du risque potentiel du tamoxifène pour la descendance. Ces nouvelles recommandations ont provoqué des modifications des pratiques d'une part, et d'autre part ont suscité une peur plus importante pour les patientes. Des études sont primordiales pour confirmer ou non ce risque pour la descendance en fonction du délai de la dernière prise de tamoxifène. Ces études peuvent être tant fondamentales que cliniques.

Dans le cadre des cancers du sein, les patientes présentant une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* sont à risque de transmettre la mutation. Dans cette situation, de nombreuses questions se posent : faut-il aborder la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal ou préimplantatoire alors que cette indication n'est pas systématiquement reconnue comme éligible et qu'elle n'est souvent plus réalisable ? Se doit-on d'informer les patientes et si oui, quand ?

1.3.4. Cas particulier : irradiation pelvienne

L'utilisation de la radiothérapie peut altérer l'utérus entraînant des problèmes d'implantation embryonnaire et de complications obstétricales. Des moyens de prévention de l'irradiation utérine et/ou des techniques alternatives doivent être envisagés. Quelques propositions sont avancées dans la littérature : la greffe d'utérus réalisée lors d'un projet parental qui fait l'objet de différents projets de recherche dans le monde, la gestation pour autrui qui peut faire l'objet de recherche d'un point de vue SHS.

1.3.5. Cas particulier de la greffe de cortex ovarien

Lorsqu'une cryoconservation de cortex ovarien a été réalisée, la réutilisation de fragments préservés pose plusieurs questions.

Tout d'abord, comment évaluer la qualité intrinsèque du greffon ? La qualification des greffons de cortex ovarien passe par une meilleure qualification fonctionnelle – nombre de follicules ayant résisté au processus de congélation/décongélation, qualité tissulaire du cortex pouvant assurer la survie – une revascularisation des greffons et leur développement.

Par ailleurs, une meilleure qualification carcinologique des greffons en cas de pathologie à risque potentiel d'infiltration tumorale ovarienne passe par le développement de techniques sensibles de détection et de quantification des cellules néoplasiques et par leur application au niveau du cortex ovarien. Par exemple, les techniques de cytométrie de flux ou de biologie moléculaire, utilisées dans le sang ou la moelle osseuse dans le suivi de certaines patientes atteintes de leucémies aiguës pour déterminer la maladie résiduelle, sont capables de détecter jusqu'à une cellule leucémique sur 100 000 cellules. Leur application au cortex ovarien lorsqu'un marqueur est disponible pourrait aider à mieux apprécier le risque d'infiltration tumorale des fragments préservés et ainsi améliorer l'information aux patientes. Cependant, le potentiel cancérigène des cellules tumorales détectées, parfois à très faible taux, et à induire une rechute du cancer après autogreffe des fragments ovariens n'est à ce jour pas connu. Des études de xénogreffe ont été réalisées sur des modèles murins (souris immunodéficientes), mais semblent difficilement transposables chez l'homme (Dolmans *et al.*, 2010). Le développement et la mise en place de protocoles d'autogreffes de cortex ovarien au niveau national permettraient notamment un suivi systématisé et multicentrique des patientes.

Enfin, il est important de développer des techniques d'imagerie non invasives précédant la greffe du tissu permettant d'apprécier la richesse et la répartition des follicules préantraux au niveau des fragments de cortex ovarien après décongélation.

L'objectif de l'autogreffe de cortex ovarien est non seulement la restitution de la fertilité, mais aussi la restauration d'une fonction endocrine. Depuis la loi de bioéthique de 2021, il est possible d'utiliser le cortex ovarien conservé, uniquement à visée de restauration de la fonction endocrine. Dans ce cadre, la stratégie de réutilisation à mettre en place en fonction de l'objectif de la greffe devra être étudiée. Cette activité ovarienne, semblable à celle de toute femme en période d'activité génitale, augmente les chances de grossesse soit au cours des cycles naturels ou après des programmes de stimulation de l'ovulation successifs, en vue de techniques d'AMP de type FIV/ICSI. Les techniques, ne respectant pas le maintien de la réserve ovarienne, mais entraînant une activation massive des follicules au niveau des greffons revascularisés, pourraient permettre d'obtenir plus rapidement des follicules en croissance dont la finalité serait l'obtention d'embryons *in vitro* et/ou ovocytes destinés à être congelés. En effet, après autogreffe de cortex, en fonction de la qualité de ce dernier, certaines patientes peuvent se retrouver dans une situation d'insuffisance ovarienne au même titre que certaines patientes souffrant d'infécondité. Des traitements chimiques généraux et/ou locaux pourraient être utilisés pour activer les follicules présents dans les greffons (activateurs) ainsi que des traitements mécaniques. Les techniques d'autogreffe pourraient être optimisées, ce qui nécessite une confrontation des pratiques : préparation des greffons, techniques de greffe, techniques en un ou deux temps, sites de greffe (ovarien, localisation, péritonéale, hétérotopique...), additifs et traitements post-greffe. Ceci afin de limiter la perte de follicules due à l'ischémie post-greffe, se produisant dans l'attente d'une revascularisation des greffons. Enfin, il est important d'adapter les conditions de l'autogreffe selon le contexte clinique de la patiente et la densité folliculaire des greffons.

2. AXES PRIORITAIRES DE RECHERCHE EN PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ MASCULINE

Les axes prioritaires de recherche en préservation de la fertilité masculine sont peu différents de ceux proposés pour la préservation de la fertilité féminine et peuvent être, ainsi, déclinés en **trois axes prioritaires** :

- **le premier axe** a pour objectif d'évaluer l'impact des traitements conventionnels du cancer (chimiothérapie, radiothérapie) et des nouvelles thérapies (immunothérapie, thérapie ciblée) sur la fonction de reproduction en insistant plus spécifiquement sur les altérations de la population de cellules souches spermatogoniales et de la fonction exocrine testiculaire (la spermatogenèse), la qualité des spermatozoïdes obtenus durant et après l'arrêt de l'exposition et les effets sur la descendance ;
- **le deuxième axe** a pour objectif d'améliorer les procédures de PF existantes, d'évaluer leur efficacité et leurs risques, et de développer de nouvelles mesures préventives pouvant être techniques ou médicales ;
- **le troisième axe** concerne la restauration de la fertilité après exposition à un traitement du cancer, soit par conception spontanée, soit par utilisation des spermatozoïdes, cellules souches spermatogoniales ou tissu testiculaire conservés, soit par utilisation de spermatozoïdes générés à partir des cellules souches non germinales.

2.1. Évaluer l'impact des traitements conventionnels (chimiothérapie, radiothérapie) et des nouvelles thérapies sur la fonction de reproduction masculine

Les traitements conventionnels du cancer par chimiothérapie ou radiothérapie ont une toxicité reconnue sur tous les tissus sains, en particulier les testicules. Ainsi, la grande majorité des molécules de chimiothérapie sont classées en fonction de leur risque gonadotoxique, c'est-à-dire selon le degré d'altération de la spermatogenèse après exposition à ces molécules tenant compte de la dose cumulée reçue. Cependant, les classifications utilisées sont imparfaites et portent le plus souvent sur l'évaluation de la toxicité par molécules ou familles de molécules sans prendre en considération l'association des molécules qui correspond à la situation habituellement retrouvée dans la prise en charge thérapeutique du cancer. Il en est de même pour la radiothérapie dont la toxicité est évaluée selon la technique de radiothérapie (radiothérapie externe, curiethérapie ou radiothérapie métabolique), la dose reçue et le champ d'irradiation. Le testicule peut également être affecté directement par irradiation pelvienne ou indirectement par irradiation cérébrale via une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les données de toxicité gonadique des nouvelles thérapies (immunothérapie et thérapies ciblées) sont beaucoup plus limitées, car d'utilisation récente (Delessard *et al.*, 2020 ; INCa, 2021).

2.1.1. Altérations quantitatives et qualitatives de la spermatogenèse

L'infertilité masculine, observée après une exposition à la chimiothérapie, peut être le résultat de lésions directes sur les cellules germinales ou de dommages indirects via la régulation endocrine et paracrine des cellules somatiques (Stukenborg *et al.*, 2018). Les lésions directes des cellules germinales peuvent entraîner des altérations quantitatives des cellules germinales incluant les cellules souches spermatogoniales (CSS), qui vont mourir par apoptose, ou qualitatives, principalement des dommages de l'ADN ou de la chromatine (génome, épigénome), qui peuvent être maintenues dans les spermatozoïdes et transmissibles à la descendance (Delessard *et al.*, 2020).

2.1.1.1. Altérations du testicule prépubère

La période infantile ou prépubère a souvent été considérée comme une période de quiescence du développement testiculaire, protégeant les testicules des effets indésirables de la chimiothérapie. Ainsi, très peu de données sont disponibles sur l'impact de l'exposition à la chimiothérapie pendant l'enfance sur les fonctions testiculaires et la plupart d'entre elles sont déduites d'études effectuées chez l'adulte évaluant les paramètres spermatiques chez des patients guéris d'un cancer de l'enfance (Delessard *et al.*, 2020). Même si des études ont été effectuées sur des modèles expérimentaux chez la souris ou le rat principalement, portant soit sur des animaux exposés, soit sur des cellules germinales ou somatiques (cellules de Leydig ou cellules de Sertoli) exposées *in vitro*, ces études restent cependant peu nombreuses et évaluent la toxicité de certaines molécules de chimiothérapie de manière individuelle et très exceptionnellement en association. De plus, les quelques études disponibles ne permettent pas actuellement de tirer des conclusions sur l'impact d'une exposition à la chimiothérapie pendant l'enfance sur les cellules somatiques testiculaires. Les modèles expérimentaux sur des animaux prépubères *in vivo* et *in vitro* (culture 2D, 3D dont organotypique voire organoïdes) méritent d'être développés afin d'évaluer la toxicité des différentes molécules de chimiothérapie existantes de manière individuelle ou en respectant les associations de molécules utilisées dans la prise en charge thérapeutique des cancers de l'enfant (Delessard *et al.*, 2020 ; Oliver and Stukenborg, 2020 ; Richer *et al.*, 2020). Des approches omics innovantes à l'échelle de la cellule unique permettraient d'obtenir des informations plus précises en étudiant différentes voies de signalisation altérées par le traitement reçu afin de mieux appréhender les mécanismes mis en jeu (Gille *et al.*, 2019).

Les données sur les effets des chimiothérapies sur le tissu testiculaire prépubère humain restent également parcellaires. Elles se basent sur des marqueurs immunohistochimiques qui identifient les cellules germinales incluant les CSS voire les cellules somatiques variant d'une étude à l'autre. Les effectifs de patients ayant reçu des traitements par chimiothérapie sont faibles, les traitements reçus très hétérogènes et à des âges différents. La classification des molécules de chimiothérapie en fonction de leur gonadotoxicité aide les cliniciens à mieux orienter les patients vers une option de PF. Cependant, cette classification reste discutable puisque la plupart des données sont déduites d'études menées chez l'adulte et très peu de données sont disponibles sur la toxicité des chimiothérapies sur le testicule prépubère.

Il semble souhaitable de proposer des études prospectives ou sur ressources biologiques existantes multicentriques permettant d'étudier l'impact de différents protocoles de chimiothérapie ou l'association de molécules sur les CSS et les cellules somatiques en prenant en considération différents paramètres, dont la dose cumulée reçue et l'âge des patients lors de

l'exposition. La « Cyclophosphamide Equivalent Dose » (CED) est actuellement utilisée pour évaluer la toxicité des agents alkylants reçus en référence au cyclophosphamide. Son utilisation comme outil de calcul de dose toxique pour définir la procédure de PF à envisager, plus spécifiquement chez le garçon prépubère, la conservation du tissu testiculaire, doit être validée. Les études histologiques sur tissus testiculaires prépubères humains exposés constituent une approche intéressante. Cependant, seules les études de suivi à l'âge adulte de cohortes de patients guéris d'un cancer de l'enfance ou de l'adolescence peuvent, au travers d'explorations biologiques (spermogramme, FSH, LH, testostérone, inhibine B sériques) et échographiques testiculaires, évaluer l'impact des traitements reçus sur la spermatogenèse (INCa, 2021).

La chimiothérapie comme la radiothérapie peuvent entraîner en plus des altérations quantitatives des CSS au sein du testicule prépubère, et des altérations qualitatives du génome et de l'épigénome des CSS qui peuvent être transmises aux différentes cellules de la lignée germinale y compris les spermatozoïdes. Très peu d'études portent sur les dommages de l'ADN ou de la chromatine des spermatozoïdes sur les modèles expérimentaux animaux ou chez les patients guéris d'un cancer de l'enfance ou l'adolescence. Les études expérimentales et de suivi de cohortes mentionnées ci-dessous peuvent également permettre d'appréhender les dommages à l'ADN et à la chromatine spermatique induits par les traitements et tenant compte de différents paramètres, dont l'âge à l'administration du traitement et la dose cumulée reçue (Beaud *et al.*, 2019 ; Delessard *et al.*, 2020).

Les différentes études mentionnées ci-dessus peuvent être proposées pour évaluer la toxicité de la radiothérapie et des nouvelles thérapies (immunothérapie et thérapies ciblées) sur le testicule prépubère. Pour ces dernières, peu ou pas de données sont rapportées dans la littérature concernant leur toxicité sur le testicule prépubère (Delessard *et al.*, 2020).

Pour le testicule prépubère ou pubère, les études mécanistiques *in vitro* auraient aussi pour avantage de pouvoir étudier les facteurs facilitateurs ou inhibiteurs de la toxicité. Enfin, il semble souhaitable d'identifier des facteurs prédictifs permettant d'expliquer à traitement égal, les différences de toxicité gonadique pouvant être observées d'un patient à un autre. L'identification de polymorphismes génétiques particuliers et de leur influence sur la toxicité gonadique semble être une voie de recherche à explorer (Delessard *et al.*, 2020).

2.1.1.2. Altérations du testicule pubère ou adulte

De nombreuses études se sont intéressées à évaluer l'impact d'une exposition du testicule pubère aux traitements conventionnels du cancer, à la fois sur des modèles expérimentaux chez l'animal (rat et souris) et chez l'homme adulte. Toutefois, ces études ont le plus souvent étudié la réinitiation de la spermatogenèse voire la qualité nucléaire spermatique des spermatozoïdes générés après l'arrêt des traitements pour les protocoles de chimiothérapie utilisés dans les cancers les plus fréquents du jeune adulte (cancer du testicule et lymphome). Les altérations de la spermatogenèse ont été étudiées en fonction du protocole utilisé plus qu'en fonction de la dose cumulée de certaines molécules de chimiothérapie. Peu d'études sont prospectives et le nombre de patients inclus dans ces études est souvent réduit. Cependant, ces études apportent des données quantitatives et qualitatives de la spermatogenèse après l'arrêt du traitement. Elles constituent un véritable outil d'information des patients sur les chances et le délai après l'arrêt du traitement de réinitiation de la spermatogenèse et potentiellement les possibilités de conception spontanée ou par AMP (Bujan *et al.*, 2013, 2014 ; Martinez and International Society for Fertility

Preservation—ESHRE—ASRM Expert Working Group, 2017 ; Rives *et al.*, 2017 ; Beaud *et al.*, 2019 ; Delessard *et al.*, 2020).

Il apparaît nécessaire de mener des études longitudinales sur les altérations qualitatives et quantitatives de la spermatogenèse après exposition à un traitement du cancer (chimiothérapie, radiothérapie et nouvelles thérapies) en évaluant plus spécifiquement les types de molécules, leur association et la dose cumulée reçue. Le spermogramme et les explorations des dommages du génome et de l'épigénome des spermatozoïdes pourraient être des paramètres d'évaluation adaptés. D'autres paramètres, comme les marqueurs hormonaux ou échographiques testiculaires, peuvent y être associés.

Enfin, étant donné l'effet génotoxique des molécules de chimiothérapie et l'incapacité du spermatozoïde à réparer les dommages de son ADN, la conservation des spermatozoïdes après le début du traitement par chimiothérapie, radiothérapie et certaines nouvelles thérapies n'est pas recommandée. Ainsi, ce n'est pas la congélation elle-même des spermatozoïdes qui n'est pas recommandée, mais l'utilisation des spermatozoïdes dans le cadre d'une AMP en raison des risques génotoxiques pour la descendance. De rares études ont étudié les altérations du génome et de l'épigénome du spermatozoïde en cours de traitements à effets génotoxiques et mériteraient d'être menées en utilisant différents marqueurs spécifiques des altérations du génome ou de l'épigénome afin d'établir une cartographie de ces altérations en fonction du type de traitement reçu et du délai depuis l'administration de celui-ci (Shnorhavorian *et al.*, 2017 ; S. *et al.*, 2019). Les modèles expérimentaux chez l'animal pourraient également compléter ces études effectuées chez l'homme.

2.1.2. Altérations des glandes annexes du tractus génital masculin

Les glandes annexes du tractus génital masculin et le tractus génital masculin lui-même peuvent être altérés directement ou indirectement par la radiothérapie (pelvienne, curiethérapie) et la chirurgie avec pour conséquence des altérations des sécrétions des glandes annexes responsables d'altérations quantitatives et qualitatives du liquide séminal (par exemple aspermie, hypospermie, anéjaculation...). Peu d'études ont évalué les mécanismes impliqués dans ces altérations et les mesures préventives à mettre en œuvre pour limiter ce type de séquelles.

Enfin, de nombreuses interrogations persistent quant aux concentrations des molécules de chimiothérapie ou de nouvelles thérapies et de leurs métabolites dans le liquide séminal pendant et après l'arrêt du traitement afin d'évaluer le risque toxique ou mutagène sur le conjoint voire la descendance (grossesse en cours au moment de l'exposition).

2.1.3. Effets de la maladie sur les fonctions testiculaires

La maladie peut entraîner à elle seule des altérations de la spermatogenèse voire de la fonction endocrine testiculaire secondaire à la libération de facteurs sécrétés par la tumeur pouvant perturber la régulation paracrine ou endocrine des fonctions testiculaires ou par effet direct de la tumeur dans le cadre du cancer du testicule (Rives *et al.*, 2012). À l'exception de ceux décrits pour le cancer du testicule, les mécanismes mis en jeu sont mal définis sur le testicule pubère et difficilement étudiés ou étudiables sur le testicule prépubère. En effet, les études portant sur le testicule prépubère ne sont envisageables que lorsqu'une conservation de tissu testiculaire est proposée et dans la majorité des cas, le jeune patient a déjà reçu un traitement par chimiothérapie

ne permettant pas d'apprécier de manière séparée l'effet traitement de l'effet maladie (Delessard *et al.*, 2020).

Ainsi, des études physiopathologiques effectuées chez l'homme pubère (adolescent et jeune adulte) permettraient d'analyser la présence d'altérations qualitatives et quantitatives de la spermatogenèse au moment de la conservation de spermatozoïdes en fonction du type de cancer.

2.1.4. Fertilité à l'âge adulte et impact sur la descendance

Les études évaluant la fertilité à l'âge adulte des hommes adultes guéris d'un cancer de l'enfance, de l'adolescence ou du jeune adulte sont peu nombreuses et portent plus spécifiquement sur certains types de cancer, comme le cancer du testicule, mais beaucoup moins fréquemment sur les autres types de cancer du jeune adulte ou les cancers pédiatriques. Le mode de conception (spontanée ou par AMP intraconjugale voire avec tiers donneur), le délai pour concevoir ainsi que la prévalence des anomalies congénitales, des maladies génétiques et d'autres types de maladies dans leur descendance mériteraient d'être étudiés.

La constitution de cohortes et de registres d'hommes adultes traités pour cancer de l'enfance, l'adolescence ou du jeune adulte ayant ou n'ayant pas bénéficié de procédure de PF permettrait la conduite de recherches épidémiologiques de suivi longitudinal, en sciences humaines et sociales et biomédicales afin d'évaluer la restauration éventuelle de la fertilité spontanée en intégrant les paramètres mentionnés ci-dessus. Ce type de cohorte aurait aussi tout son intérêt dans l'évaluation de l'impact des traitements reçus sur la spermatogenèse voire la fonction endocrine testiculaire après l'arrêt des traitements en intégrant l'évolution de ces fonctions au cours du temps depuis l'arrêt des traitements. Elles auraient aussi pour intérêt d'évaluer, à type de molécules et doses cumulées reçues égales, l'effet de l'âge sur la gonadotoxicité des traitements. Les traitements évalués seraient les traitements conventionnels et les nouvelles thérapies du cancer.

De la même façon, chez les patients présentant une absence de réinitiation de la spermatogenèse après l'arrêt des traitements n'ayant pas pu bénéficier d'une conservation de spermatozoïdes avant traitement du cancer et présentant un projet parental, le prélèvement chirurgical testiculaire en vue d'isolement de spermatozoïdes (TESE) utilisables en fécondation *in vitro* par micro-injection peut être proposé. Peu de données sont actuellement disponibles sur les facteurs prédictifs des chances de retrouver des spermatozoïdes, la qualité des spermatozoïdes et l'état de santé de descendance obtenue après ICSI et ceci, quel que soit le traitement reçu.

En complément des études de suivi longitudinal réalisées chez l'homme adulte, les modèles expérimentaux chez l'animal – plus spécifiquement la souris – apporteraient des informations complémentaires sur les effets intergénérationnels et transgénérationnels d'une exposition paternelle aux traitements du cancer avant ou après la puberté (Tremblay *et al.*, 2017 ; Delessard *et al.*, 2020).

2.2. Évaluer, améliorer et développer les procédures de préservation de la fertilité masculine

Les procédures de PF masculine sont adaptées à l'âge du patient et au développement pubertaire. Chez l'homme pubère (adolescent et jeune adulte), la congélation de spermatozoïdes éjaculés est de pratique courante et constitue la technique de référence depuis plusieurs décennies. Les

spermatozoïdes conservés dans des paillettes peuvent être utilisés par technique d'assistance médicale à la procréation (AMP), à savoir insémination intra-utérine, fécondation *in vitro* (FIV) ou par micro-injection (ICSI). La technique utilisée varie en fonction de la qualité et du nombre de paillettes conservées. La conservation des spermatozoïdes doit être réalisée avant la mise en route des traitements potentiellement gonadotoxiques (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie). Lors d'échecs au recueil ou de paramètres spermatiques très altérés, une biopsie testiculaire peut être proposée afin d'isoler chirurgicalement des spermatozoïdes (Onco-TESE) au sein du testicule ou de congeler des fragments de tissu testiculaire (Goossens *et al.*, 2020 ; Wyns *et al.*, 2021 ; INCa, 2021). Chez l'enfant n'ayant pas effectué sa puberté, la congélation de spermatozoïdes est impossible. Seule la congélation du tissu testiculaire est envisageable (Goossens *et al.*, 2020 ; Wyns *et al.*, 2021 ; Rives-Feraille *et al.*, 2022).

2.2.1. Évaluer les procédures de préservation de la fertilité masculine

L'évaluation de l'efficacité des procédures de PF masculine peut s'apprécier en termes d'acceptabilité et de faisabilité de la procédure par le patient et le titulaire de l'autorité parentale, d'utilisation des échantillons conservés, de restauration de la fertilité et d'obtention d'une naissance vivante. Le suivi des patients ayant bénéficié d'une procédure de PF est une étape clé dans l'évaluation de l'efficacité de la procédure proposée afin de mieux appréhender les indications et de pouvoir les rectifier si besoin. Le taux d'utilisation des spermatozoïdes conservés dans le champ du cancer varie selon les études entre 8 et 15 %. Cependant, les études évaluant les chances d'obtention d'une grossesse en utilisant les spermatozoïdes conservés dans le champ du cancer sont peu nombreuses. Dans les deux situations, il s'agit le plus souvent d'études rétrospectives monocentriques, photographie à un temps déterminé d'une population d'un seul centre, et très exceptionnellement multicentriques (Goossens *et al.*, 2020 ; Wyns *et al.*, 2021). L'utilisation du tissu testiculaire n'a, à notre connaissance, pas été rapportée au niveau national et international. Les données récentes sur l'utilisation du tissu ovarien conservé font état d'un taux d'utilisation proche de celui des spermatozoïdes. Il est possible que cette même observation puisse être faite pour l'utilisation du tissu testiculaire.

Il semble souhaitable de mettre en place la constitution de cohortes prospectives de patients bénéficiant ou ayant bénéficié de procédures de PF avec un suivi à des temps précis au cours desquels une consultation ou téléconsultation serait proposée afin de récolter des données cliniques, biologiques, radiologiques et démographiques. Un questionnaire adapté en fonction de la technique effectuée et de l'âge du patient au moment du suivi serait proposé, intégrant à la fois des questions médicales, de qualité de vie et évaluant l'acceptabilité de la procédure, le projet parental actuel ou futur. Les troubles de la sexualité, pouvant être responsables indirectement de troubles de la fertilité, pourraient être également évalués. L'inclusion des patients dans la cohorte s'effectuerait dès la mise en œuvre de la procédure de PF en y associant un questionnaire évaluant la faisabilité et l'acceptabilité de mise en œuvre de la procédure. Cependant, l'inclusion de patients mineurs dans la cohorte devra s'accompagner de l'obtention du consentement de la ou les personnes titulaires de l'autorité parentale et du propre consentement du patient devenu majeur.

La constitution de telles cohortes permettrait la conduite de recherches épidémiologiques, en sciences humaines et sociales et biomédicales depuis la mise en œuvre de la procédure de PF jusqu'à la restauration éventuelle de la fertilité spontanée ou par utilisation des échantillons conservés.

2.2.2. Améliorer et développer les procédures de préservation de la fertilité masculine

2.2.2.1. Par congélation des cellules germinales immatures ou matures

La technique de référence de congélation de spermatozoïdes est une technique de congélation lente sans seeding qui a peu évolué depuis son développement dans les années 1950. Certaines études rapportent le bénéfice éventuel de la technique de vitrification des spermatozoïdes en présence d'un très faible nombre sans en démontrer la supériorité vis-à-vis de la procédure habituelle. Des études supplémentaires sont souhaitables pour évaluer l'efficacité et la supériorité de cette procédure par rapport à la congélation lente des spermatozoïdes, plus spécifiquement chez les patients présentant un très faible nombre de spermatozoïdes au moment de leur congélation, soit du fait de l'âge des patients (adolescents) ou d'altérations des paramètres spermatiques préexistantes à la maladie ou induites par la maladie (Schulz *et al.*, 2020).

La congélation du tissu testiculaire est considérée dans la majorité des pays comme étant une procédure expérimentale, car elle n'a pas à ce jour démontré son efficacité dans l'espèce humaine en termes de restauration de la fertilité et d'obtention d'une descendance. Le protocole de congélation habituellement proposé est un protocole de congélation lente utilisant différents types de cryoprotecteurs et des protocoles de congélation différents (Wyns *et al.*, 2021 ; Rives-Feraille *et al.*, 2022). De manière générale, on peut noter l'absence de standardisation de l'ensemble de la procédure de conservation de tissu testiculaire (prélèvement chirurgical uni- ou bilatéral, quantité de tissu prélevé, protocole de congélation et analyses tissulaires avant et après décongélation). L'évaluation de la qualité du tissu après décongélation (morphologie et fonctionnalité) est peu rapportée dans la littérature en dehors des modèles expérimentaux sur différentes espèces animales, principalement chez les rongeurs, et de rares publications chez les primates non humains. Il semble nécessaire de proposer des études visant à (i) comparer sur les modèles expérimentaux animaux les principaux protocoles de congélation de tissu testiculaire, en termes de fonctionnalité après décongélation (transplantation et maturation *in vitro*) ; (ii) évaluer dans des études multicentriques l'impact de la procédure de congélation du tissu testiculaire (pré)pubère humain sur la qualité du tissu après décongélation intégrant des études de fonctionnalité. Ces études sont indispensables pour améliorer ou modifier la composition du milieu de congélation et le protocole de congélation lui-même ; (iii) évaluer l'impact de la procédure chirurgicale sur la fonction du tissu testiculaire resté en place.

La vitrification du tissu testiculaire a également été rapportée comme alternative à la congélation lente, mais n'est pas utilisée chez le garçon (pré)pubère de manière courante. Cependant, la vitrification semble donner de meilleurs résultats, en termes de fonctionnalité *in vivo* et *in vitro*, que la congélation lente. L'absence d'automatisation de la procédure est responsable d'une grande variabilité de la qualité tissulaire après réchauffement. Ainsi, des études visant à confirmer la supériorité de la vitrification du tissu testiculaire par rapport à la congélation lente, la standardisation des protocoles et leur éventuelle automatisation semblent souhaitables (Goossens *et al.*, 2020 ; Wyns *et al.*, 2021).

La quantité de tissu testiculaire à conserver en vue d'une restauration de la fertilité n'est à ce jour pas connue. Par comparaison à la conservation du tissu ovarien, qui intéresse dans la majorité des cas un ovaire entier, la conservation du tissu testiculaire intéresse le plus souvent un fragment biopsique prélevé sur un seul testicule. Il semble souhaitable d'évaluer l'utilité de développer le prélèvement d'un testicule entier et sa congélation en vue de greffe ultérieure et plus généralement la quantité de matériel à prélever même en cas de biopsie testiculaire. L'impact de

l'orchidectomie sur la construction de l'image corporelle, de la masculinité et de la personnalité à l'adolescence et l'âge adulte doit être inclus dans les études de suivi de ces patients (Wyns *et al.*, 2021).

Les protocoles de congélation proposés pour la conservation du tissu testiculaire destinés à préserver les CSS ne sont pas adaptés pour la congélation des spermatozoïdes et inversement. Cependant, un protocole permettant la conservation simultanée de ces deux types cellulaires au sein du tissu testiculaire pourrait être plus adapté chez les patients en période péripubertaire ou si une Onco-TESE est proposée chez un adolescent ou jeune adulte (Rives-Feraille *et al.*, 2022).

2.2.2.2. Par protection sans congélation des cellules germinales immatures

Les procédures de PF masculine existantes se basent uniquement sur des techniques de congélation des spermatozoïdes et des CSS au sein du tissu testiculaire. Elles ne garantissent pas, en cas d'utilisation des échantillons conservés, de restaurer la fertilité du patient ou tout au moins de lui permettre d'accomplir son projet parental. Même si la conservation de spermatozoïdes est de mise en œuvre rapide, simple et avec une bonne acceptation du patient, la conservation de tissu testiculaire reste plus invasive par l'acte chirurgical nécessaire pour sa réalisation. Ainsi, des procédures médicales de préservation de la fonction exocrine testiculaire sans utilisation de la congélation des cellules germinales doivent être développées. Ces procédures devraient associer des molécules visant à protéger les CSS qui, en étant administrées de manière synchrone aux traitements gonadotoxiques, pourraient maintenir une spermatogenèse fonctionnelle après l'arrêt des traitements. Ces molécules protectrices des CSS ne doivent pas réduire les chances de guérison du patient ; des études sur des modèles animaux expérimentaux *in vitro* ou à partir de CSS issues d'échantillons biologiques humains données pour la recherche, voire des études *in silico* pourraient permettre d'explorer cette voie actuellement inexistante dans l'espèce humaine (Ntemou *et al.*, 2019).

2.3. Restauration de la fertilité

La conception d'un enfant chez un patient guéri d'un cancer sera dépendante de la possibilité de restauration spontanée de sa fertilité après l'arrêt des traitements, de la nécessité d'utiliser les échantillons biologiques conservés (spermatozoïdes ou tissu testiculaire) pour restaurer sa fertilité et des modalités d'utilisation associées à ces échantillons biologiques conservés.

2.3.1. Restauration de la fertilité par conception spontanée ou par utilisation de spermatozoïdes conservés

Le projet parental des patients atteints d'un cancer s'accomplit le plus souvent après la guérison et peut s'envisager par conception spontanée si la spermatogenèse n'a pas été altérée par les traitements reçus. Différentes questions se posent ou sont posées par les patients, à savoir :

- l'utilisation préférentielle des échantillons conservés avant le début du traitement au lieu d'envisager une conception à partir des spermatozoïdes post-traitement ;
- le délai pour concevoir après l'arrêt du traitement à partir de spermatozoïdes élaborés en post-traitement questionnant sur les risques liés aux effets génotoxiques des traitements et leur durée ;
- la technique d'AMP la plus adaptée en fonction du nombre et de la qualité des spermatozoïdes obtenus en post-traitement ou conservés.

Les thèmes de recherche portant sur la grossesse spontanée après l'arrêt des traitements rejoignent ceux de l'impact des traitements du cancer sur la CSS et le spermatozoïde. Les études proposées pour évaluer l'impact des traitements sur l'initiation ou la réinitiation de la spermatogenèse et la qualité du spermatozoïde (principalement nucléaire) peuvent également répondre à la question du délai raisonnable pour concevoir avec ses propres spermatozoïdes après l'arrêt du traitement. Les études cliniques prospectives comparant la qualité nucléaire spermatique (génome et épigénome) avant et plusieurs temps après l'arrêt du traitement chez de jeunes adultes traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie permettraient de répondre à ces questions. Ces études devraient intéresser différents protocoles de chimiothérapie en tenant compte des différentes molécules reçues et de leur dose cumulée.

2.3.2. Restauration de la fertilité par utilisation du tissu testiculaire conservé

La congélation du tissu testiculaire est la procédure de PF qui est proposée chez le garçon prépubère, plus exceptionnellement chez le garçon pubère (Goossens *et al.*, 2020 ; Wyns *et al.*, 2021).

Plusieurs méthodes d'utilisation du tissu testiculaire prépubère congelé/décongelé peuvent être envisagées afin de produire des spermatozoïdes utilisables en AMP : (i) la maturation *in vivo* des CSS chez le patient après une transplantation autologue ou greffe autologue de tissu testiculaire ; (ii) la transplantation allogénique de CSS ou allogreffe de tissu testiculaire ; (iii) la maturation *in vivo* des CSS chez l'animal après xénotransplantation ou xénogreffe de tissu testiculaire ; (iv) la maturation *in vitro* des cellules souches spermatogoniales (CSS) (spermatogenèse *in vitro*) (Burns *et al.*, 2018). À ce jour, ces approches restent expérimentales et aucune d'entre elles n'a encore permis l'obtention d'une spermatogenèse complète à partir de tissu testiculaire prépubère humain frais ou décongelé (Goossens *et al.*, 2020 ; Wyns *et al.*, 2021).

Les études portant sur la restauration de la fertilité à partir du tissu testiculaire (pré)pubère conservé sont effectuées sur des modèles expérimentaux, le plus souvent chez la souris, plus exceptionnellement sur le primate non humain, qu'il s'agisse de la transplantation de cellules germinales et tissulaires ou de la maturation *in vitro*. Les études effectuées sur le tissu testiculaire (pré)pubère humain sont peu nombreuses, du fait de la faible disponibilité des échantillons biologiques.

En ce qui concerne la transplantation de cellules germinales et tissulaires, les données actuelles de la littérature mettent en évidence que les modèles expérimentaux utilisant la xénogreffe chez la souris immunodéficiente, et quel que soit le type de souris immunodéficientes, sont fonctionnelles lorsque l'espèce donneuse est phylogénétiquement proche de la souris receveuse. Des recherches doivent être menées pour définir les facteurs qui limitent la progression de la spermatogenèse dans ce type de modèle en utilisant comme espèce donneuse une espèce phylogénétiquement différente de la souris, comme le tissu testiculaire humain. Le modèle primate non humain a démontré toute son utilité et efficacité dans la restauration de la fertilité après AMP dans le cadre de la transplantation de tissu testiculaire décongelé (Fayomi *et al.*, 2019). Ce modèle expérimental mérite d'être développé afin de mieux appréhender l'impact du traitement reçu préalablement à la conservation du tissu testiculaire et la procédure de congélation elle-même sur la capacité du tissu testiculaire à initier et achever une maturation *in vivo* après greffe. Cependant, le modèle de transplantation tissulaire souris-souris mérite d'être utilisé pour étudier les facteurs pouvant améliorer l'efficacité de la transplantation et par conséquent la production de spermatozoïdes,

comme les facteurs limitant l'ischémie, le stress oxydant et favorisant la revascularisation du greffon.

Pour la transplantation des cellules germinales, une évaluation des facteurs permettant une colonisation plus efficace des tubes séminifères par les CSS et leur différenciation en spermatozoïdes mérite d'être effectuée (nombre de CSS à injecter, caractérisation préalable des CSS en fonction d'une exposition ou non à un traitement gonadotoxique, caractérisation de la fonctionnalité des cellules de Sertoli, analyse temporelle du transcriptome des cellules germinales après transplantation). Dans tous les cas, dans ces deux modèles de transplantation, il est souhaitable de s'assurer que les mécanismes clés impliqués dans la mise en place et la régulation de la spermatogenèse physiologique soient respectés. Une évaluation de la qualité des spermatozoïdes obtenus (génome et épigénome) et de la descendance (génome, épigénome, développement) apparaît souhaitable. L'utilisation de testicules décultarisés d'origine humaine ou issus d'autres modèles expérimentaux sont également des approches à développer comme modèle de transplantation de CSS (pré)pubères humaines (Goossens *et al.*, 2020).

La transplantation de cellules germinales, voire tissulaires, ne peut s'envisager qu'en l'absence de réintroduction de cellules tumorales. Les études portant sur la présence de cellules tumorales au niveau du tissu testiculaire humain (pré)pubère sont exceptionnelles dans le contexte de la conservation du tissu testiculaire et de telles études méritent d'être développées. En présence de cellules tumorales au niveau du tissu testiculaire, une autre approche de restauration de la fertilité peut être envisagée, à savoir la maturation *in vitro* ou la spermatogenèse *in vitro* du tissu testiculaire (pré)pubère.

Différents modèles de spermatogenèse *in vitro* ont été proposés en cultures cellulaires bi-, tridimensionnelles ou organotypiques. La culture organotypique semble être le modèle le plus adapté pour obtenir une spermatogenèse complète *in vitro*. Seul le modèle murin a donné des résultats probants ; les autres modèles animaux ou le tissu humain aboutissent le plus souvent à un arrêt au stade de la méiose et exceptionnellement à la production de rares cellules post-méiotiques (spermatides rondes le plus fréquemment). Le rendement de la spermatogenèse *in vitro* sur les modèles expérimentaux animaux doit être amélioré. Cela passe par une meilleure connaissance des mécanismes physiologiques de la spermatogenèse, dérégulés *in vitro*. Les approches moléculaires à l'échelle de la cellule unique doivent être utilisées (transcriptomiques, protéomiques) ainsi que les études *in silico*. Ces études doivent être envisagées sur différents modèles expérimentaux et dans le cadre de projets de recherche translationnelle sur les échantillons de tissus testiculaires (pré)pubères humains destinés à la recherche. La composition des milieux de culture, la matrice support et le système de culture de manière plus générale, comme la microfluidique, sont différents paramètres à prendre en considération pour améliorer les conditions de culture et *in fine* la spermatogenèse *in vitro*.

Qu'il s'agisse de la transplantation de cellules germinales ou tissulaires, l'expansion *in vitro* des CSS avant transplantation ou la spermatogenèse *in vitro*, une évaluation de la qualité des spermatozoïdes obtenus *in vitro* (génome et épigénome) et de la descendance générée à partir de ces spermatozoïdes (génome, épigénome, développement embryonnaire, fœtal et post-natal, fertilité et vieillissement) apparaît souhaitable (Goossens *et al.*, 2020 ; Wyns *et al.*, 2021).

Les organoïdes de testicules sont des modèles *in vitro* ayant pour objectif de reproduire un testicule dit artificiel. Ils ont plus un intérêt en toxicologie de la reproduction qu'en outil de

modélisation de la production *in vitro* de spermatozoïdes. Ils mériteraient d'être développés comme modèles d'étude *in vitro* dans le champ du traitement du cancer (Richer *et al.*, 2020).

Bien au-delà d'utiliser les propres CSS du patient, conservées avant l'introduction du traitement gonadotoxique, la genèse ou la dérivation de cellules germinales à partir d'autres types de cellules souches pluripotentes, comme les cellules iPS, est une voie de recherche à explorer pour répondre dans le futur aux demandes de patients n'ayant pas pu préserver leurs spermatozoïdes ou leurs CSS. Ces études peuvent être menées à partir de cellules souches pluripotentes d'origine animale ou humaine. Une telle stratégie ouvre un champ d'application potentiellement vaste, mais nécessite de prendre en considération les risques sanitaires pour la descendance en cas d'utilisation (épigénétiques et génétiques avec notamment pour les cellules iPS la prise en considération de l'historique des cellules dont elles sont dérivées [instabilité génomique, reprogrammation et différenciation]) (Saitou and Hayashi, 2021).

Ces recherches peuvent être développées en France uniquement sur les modèles expérimentaux. En effet, la dérivation de gamètes à partir de cellules souches pluripotentes nécessite un débat dans la société afin d'établir des cadres légaux stricts à ces recherches et à leurs applications. En France, la régulation de ces recherches s'effectue par l'Agence de la biomédecine.

3. CONSTITUTION DE COLLECTIONS D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

La réalisation des recherches mentionnées dans les paragraphes précédents nécessite de constituer des collections d'échantillons biologiques qui seront conservés en vue de recherches ultérieures. Ces échantillons (gamètes, tissus germinaux, liquides séminaux, sérum, ADN...) devront être référencés, associés aux données clinicobiologiques du patient et conservés dans des centres de ressources biologiques (CRB) certifiés afin de faciliter leur mise à disposition des chercheurs. Les CRB doivent pouvoir bénéficier d'un financement adapté dans ce contexte.

De plus, l'utilisation de gamètes et de tissus germinaux dans le cadre de la recherche est facilitée plus spécifiquement pour les tissus germinaux grâce à la loi de bioéthique 2021-1017 du 2 août 2021 (art. L. 2141-11) sous réserve d'un consentement écrit du patient majeur ou des titulaires de l'autorité parentale des patients mineurs. Ainsi, cela permettrait de mettre à disposition un plus grand nombre d'échantillons biologiques destinés à la recherche et d'améliorer les connaissances actuelles dans ce domaine.

4. IDENTIFICATION DES AXES PRIORITAIRES PERMETTANT D'APPRÉHENDER LES ENJEUX PSYCHOSOCIAUX LIÉS À LA PRÉSERVATION ET À LA RESTAURATION DE LA FERTILITÉ DES HOMMES ET FEMMES (AYANT ÉTÉ) ATTEINTS DE CANCER

Des recherches qualitatives (entretiens) et quantitatives (questionnaires) en sciences humaines et sociales pourraient permettre d'appréhender les enjeux psychosociaux, éthiques, et économiques liés aux conséquences de la maladie et de ses traitements pour les femmes et les hommes atteints de cancer en lien avec les questions de fertilité. En raison de la durabilité des retentissements du cancer et de ses traitements sur la fertilité et le vécu des projets parentaux qui leur font suite, une attention particulière doit être déployée pour mener des recherches longitudinales. **Le déploiement de recherches pluridisciplinaires et l'intégration des travaux menés en sciences humaines et sociales aux essais cliniques, cohortes et registres de patients sont indispensables afin d'accompagner au mieux les patients, leurs partenaires et proches (et notamment les parents d'enfants et adolescents atteints de cancer), mais aussi les professionnels de santé.**

Plusieurs axes prioritaires ont pu être identifiés :

- appréhender les conséquences du cancer et de ses traitements sur les projets parentaux et les trajectoires des couples concernés ;
- comprendre, maintenir et optimiser la qualité de vie des patients atteints de cancer et concernés par la préservation et/ou la restauration de la fertilité ;
- développer des approches participatives et/ou communautaires en lien avec la préservation et la restauration de la fertilité à la suite du cancer et de ses traitements via, par exemple, des plateformes et dispositifs dédiés et avec des équipes de recherche formées à ces démarches ;
- faciliter et améliorer la communication soignant-patient dans le cadre de la préservation et de la restauration de la fertilité suite au cancer et à ses traitements ;
- explorer les pratiques, croyances et représentations profanes et professionnelles concernant sa fertilité, sa préservation et sa restauration après un cancer.

4.1. Appréhender les conséquences du cancer et de ses traitements sur les projets parentaux et les trajectoires des couples concernés

À l'avenir, il serait nécessaire de développer des travaux permettant d'appréhender les conséquences des traitements du cancer sur les projets parentaux des patientes, mais aussi de leurs partenaires, le cas échéant. Le recours à des méthodologies permettant d'adopter une

perspective dyadique (patient-conjoint) pourrait permettre d'étayer les recherches menées dans le cadre de la (re)construction du projet parental (par exemple, souhait d'avoir plus ou moins d'enfant qu'avant l'apparition de la maladie, décalage dans le temps du projet parental, etc.) directement en lien avec la maladie et les traitements ou plus indirectement (par exemple, conséquences économiques de la maladie : perte d'emploi, difficulté à accéder à un prêt immobilier, etc.). Dans ce cadre, il semble essentiel d'interroger le vécu des femmes et l'ajustement des couples en lien avec les différentes techniques de préservation et/ou de restauration de la fertilité pouvant être mises en œuvre. Il serait notamment pertinent de questionner les modalités de prise de décision de femmes et de leurs partenaires confrontés à différentes options thérapeutiques de PF (par exemple, comment les couples parviennent-ils à choisir entre la conservation d'embryons ou la conservation de tissu ovarien ?). L'ajustement psychosocial et émotionnel des couples, à la fois lors des traitements et dans le cadre du projet parental, constitue un élément essentiel à aborder dans de futures recherches. Afin d'appréhender les trajectoires des projets parentaux des patientes, il apparaît indispensable de s'appuyer sur des recherches longitudinales permettant de rendre compte de possibles évolutions et changements au cours du parcours de soin.

4.2. Comprendre, maintenir et améliorer la qualité de vie des patients (ayant été) atteints de cancer et concernés par la préservation et/ou la restauration de la fertilité

Il semble essentiel de mener des travaux concernant la qualité de vie des patients à toutes les étapes de leur parcours, du diagnostic de la maladie à la période du post-partum en cas de grossesse (spontanée ou non). Il serait particulièrement pertinent de mener des études permettant d'appréhender les processus de régulation émotionnelle permettant (ou non) un ajustement psychosocial et un maintien de la qualité de vie, ceci afin de proposer un accompagnement permettant de réduire autant que possible les conséquences négatives du cancer sur le vécu des patients. Il apparaît que les enjeux émotionnels et psychosociaux liés aux parcours des patientes atteintes de cancer restent à ce jour insuffisamment explorés (Laganà *et al.*, 2017). Pourtant, les parcours des patients peuvent s'avérer complexes et sont notamment marqués par de multiples craintes. Il a été observé que les inquiétudes concernant la PF sont susceptibles d'avoir des conséquences sur le vécu des femmes – en particulier des plus jeunes – lorsqu'elles sont atteintes de cancer. Alors que les (anciennes) patientes rapportent notamment des inquiétudes concernant leurs capacités à procréer, ce vécu est susceptible d'affecter également leur expérience de la grossesse puisqu'elles font également part d'inquiétudes en lien avec le cancer au cours des grossesses qui font suite aux traitements de la maladie (crainte d'un risque plus élevé de fausse couche ou de malformation fœtale, peur de la récurrence...) (Vanstone *et al.*, 2021). Des travaux visant à explorer l'expérience vécue des personnes concernées, y compris pendant et après une grossesse consécutive à un cancer, semblent indispensables pour accompagner au mieux les différentes périodes de vulnérabilité émotionnelle que peuvent traverser les patients concernés par ces questions. Dans cette perspective, des approches phénoménologiques pourraient se relever tout à fait adaptées puisque permettant de s'intéresser à la manière dont les individus donnent du sens à leurs expériences.

Les conséquences des questionnements et traitements liés à la fertilité sur l'image du corps, l'estime de soi et l'identité sociale constituent également des perspectives de recherche qu'il est

nécessaire d'explorer. Cette question peut être abordée de façon spécifique sous l'angle du genre ; en effet, la féminité restant largement associée à la maternité dans nos sociétés contemporaines, des problématiques liées à la fertilité faisant suite à un cancer pourraient altérer l'image corporelle et l'estime de soi. La question de la fertilité pourrait revêtir des significations différentes chez les hommes alors que la virilité est largement associée socialement à la notion de performance sexuelle. Ces questions sont également à explorer dans le cadre de la prise en charge des enfants, adolescents et jeunes adultes avec une attention spécifique. Les conséquences de leur parcours et des interrogations concernant leur future fertilité sur leur construction identitaire et sur leur qualité de vie semblent constituer des enjeux importants à aborder dans de futurs travaux.

Enfin, des recherches visant à identifier les besoins en termes de santé mentale et d'accompagnement thérapeutique et l'efficacité des différents types d'accompagnement proposés semblent nécessaires afin d'améliorer la prise en charge des patients (études randomisées). Une réflexion en lien avec les modalités d'accompagnement des patients pourrait être menée conjointement avec des représentants de patients, notamment les associations de patients. Interroger l'accessibilité et l'adéquation de l'offre d'accompagnement psychologique (individuel, de couple) semble important dans cette perspective de maintien et d'amélioration de la qualité de vie des patients.

4.3. Lutter contre les inégalités sociales et territoriales de santé dans le cadre de la préservation et de la restauration de la fertilité suite au cancer et à ses traitements

La question des inégalités sociales et territoriales dans l'accès à la procréation médicalement assistée constitue un enjeu majeur de la prise en charge des patients, qu'il s'agisse de l'offre des techniques, de l'accès aux connaissances sur ces techniques et leur disponibilité, le lieu de résidence géographique ou encore le capital social des patients.

À titre d'exemple, une recherche menée au Royaume-Uni a permis d'observer des inégalités géographiques dans l'accès aux traitements de PF chez les enfants atteints de cancer (Newton *et al.*, 2022). Identifier les possibles conséquences des disparités géographiques en termes d'accès aux différentes techniques de préservation et/ou de restauration de la fertilité semble essentiel.

Par ailleurs, il semble indispensable d'évaluer dans de futurs travaux les capacités des patients à s'orienter au sein du système de santé, à appréhender les conséquences à long terme de la maladie sur la fertilité et à comprendre les différentes options thérapeutiques. Pour cela, il serait particulièrement pertinent de s'appuyer et de poursuivre les travaux de recherche existants au sujet de la littératie en santé et la manière dont elle détermine en partie l'accès aux services de santé. Il a également été observé dans d'autres contextes que les patients perçus par les soignants comme ayant un niveau socioprofessionnel et culturel favorisé sont davantage considérés comme « compatibles ». Il semble nécessaire de mener des recherches permettant d'identifier ces possibles biais dans la diffusion des informations et les conséquences possibles en termes d'accès aux traitements, d'information et de participation aux essais cliniques, par exemple.

Des travaux interdisciplinaires visant à appréhender l'existence d'inégalités, les causes de ces inégalités et leurs conséquences pour la réalisation des projets parentaux sont donc nécessaires. Les projets de registres et/ou de cohortes de patients atteints de cancer traitant de la question de la fertilité (PF, fertilité future, par exemple) devraient donc comprendre un volet dédié à la mesure

et à la caractérisation des inégalités sociales et territoriales de santé (niveau de précarité, disparités géographiques, littérature en santé, préjugés et discriminations, etc.).

4.4. Développer des approches participatives et communautaires en lien avec la préservation et la restauration de la fertilité suite au cancer et à ses traitements

Si les démarches de recherches participatives et communautaires ont su faire la preuve de leur intérêt dans de multiples champs de la santé (VIH/sida, santé mentale, réduction des risques, etc.), elles sont en plein développement dans le champ du cancer, mais orientées sur certains domaines encore spécifiques. Ces approches permettant de réunir l'ensemble des acteurs (professionnels, chercheurs, patients, proches, représentants associatifs, etc.) autour d'une problématique commune peuvent permettre de coconstruire des réponses d'une grande pertinence puisque constituant le fruit d'une collaboration et d'une interaction entre différentes formes de savoir. Alors que les questions de la préservation et de la restauration de la fertilité en oncologie sont multiples et complexes, il semble particulièrement adéquat de s'appuyer sur l'ensemble des acteurs concernés pour identifier les difficultés auxquelles elles sont confrontées et pour élaborer des stratégies de réponse à celles-ci. Ces démarches visant à partager le pouvoir entre l'ensemble des acteurs constituent un levier pour le développement de la démocratie sanitaire et pourraient permettre d'identifier des solutions innovantes face à des problématiques de terrain, notamment dans la perspective de favoriser le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leurs partenaires. Elles sont à mener dans les perspectives dyadiques promues ici.

4.5. Faciliter et améliorer la communication soignant-patient dans le cadre de la préservation et de la restauration de la fertilité suite au cancer et à ses traitements

La communication médecin-patient devra également faire l'objet d'une attention toute particulière, avec un travail à mener sur la décision médicale partagée et les outils de communication mis à disposition des soignants, des patientes et de leurs partenaires, le cas échéant. Des recherches interventionnelles visant à renforcer les compétences communicationnelles des soignants, mais aussi des patients, constituent un axe de recherche important pour favoriser les processus de décision médicale partagée, l'échange d'information en constituant une étape cruciale. Des travaux permettant par exemple de faciliter l'expression d'inquiétudes ou de questionnements des patients ou de leurs partenaires en lien avec la fertilité pourraient s'avérer particulièrement utiles, dans un contexte où la sexualité reste souvent taboue en oncologie. De même, des travaux de recherche autour des différentes formes d'interaction seraient nécessaires.

Des recherches spécifiques et des outils adaptés devront également être développés dans le cadre de la prise en charge d'enfants et d'adolescents ainsi que de leurs parents en lien avec la PF. La communication en oncologie pédiatrique autour de la fertilité doit être réfléchie dans ses spécificités avec une communication pensée dans une relation avec de multiples niveaux d'interaction dans la triade soignant-parent-enfant. Doter chacun d'outils visant à aborder la fertilité à différents âges et différentes étapes des parcours de soin paraît essentiel.

Afin d'aborder ces enjeux communicationnels, il semble particulièrement pertinent de s'appuyer sur des démarches de recherche participative et communautaire afin d'intégrer l'expertise du vécu des personnes concernées, ce qui permettrait de se saisir des problématiques auxquelles elles ont été confrontées et de créer des outils les plus adaptés à leurs besoins, et ceci à toutes les étapes de leur prise en charge (du diagnostic de cancer au post-partum).

4.6. Explorer les pratiques, croyances et représentations profanes et professionnelles concernant sa fertilité, sa préservation et sa restauration après un cancer

La fertilité ainsi que les différentes techniques de préservation et de restauration de la fertilité constituent des objets sociaux majeurs, objets de croyances fréquemment mis au cœur de débats dans la sphère publique. Il serait donc nécessaire d'étudier les croyances et représentations construites en lien avec elle. Il semble particulièrement pertinent d'explorer les aspects culturels et religieux de ces croyances. Mieux comprendre le sens accordé à leur vécu, la manière dont les patients construisent des explications et récits narratifs en lien avec la fertilité et le cancer pourrait permettre de mieux les accompagner, mais aussi de mieux comprendre leurs pratiques ainsi que leurs attentes. À titre d'exemple, développer des connaissances concernant les croyances associées à la fertilité pourrait permettre d'éclairer le recours à certaines médecines non conventionnelles (régimes, compléments alimentaires).

Les pratiques des soignants restent à ce jour très peu explorées en ce qui concerne la prise en charge de la préservation et de la fertilité. Au-delà des enjeux communicationnels, il apparaît nécessaire de développer des recherches permettant d'appréhender le vécu des soignants confrontés à ces situations ainsi que leurs pratiques en ce qui concerne la prise de décision clinique. Dans un contexte dans lequel l'efficacité et les conséquences des techniques mises en œuvre peuvent être source de doutes, face aux demandes parfois urgentes et à la possible détresse de patients ou de couples, la question de la gestion de l'incertitude semble particulièrement importante à appréhender afin de mieux cerner les pratiques mises en œuvre. Les représentations des professionnels au sujet de la fertilité, les attentes qu'ils perçoivent chez les patients ou encore la manière de renforcer les échanges entre soignants constituent autant de pistes de recherche pour l'avenir.

Les enjeux éthiques, légaux, économiques et psychosociaux des techniques de préservation et de restauration de la fertilité devront faire l'objet de futurs travaux, notamment concernant la greffe d'utérus, le DPNI ou encore la GPA. L'acceptabilité des différentes techniques existantes devra être évaluée, tant auprès des patients et couples qu'auprès des professionnels de santé. En effet, les représentations des professionnels sont également susceptibles de jouer un rôle important dans leur déploiement et leur acceptabilité. Des démarches participatives permettant la mobilisation de l'ensemble des parties prenantes semblent nécessaires afin d'engager une réflexion sur la manière de penser et mettre en œuvre ces dispositifs.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les progrès réalisés dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer offrent aux patients des chances importantes de guérison avec comme perspectives pour les patients les plus jeunes (enfants, adolescents et jeunes adultes) de pouvoir envisager un projet parental à l'âge adulte.

Force est de constater que les progrès réalisés dans la prise en charge du cancer découlent d'un investissement important dans le financement de programmes de recherche nationaux sur cette thématique, conformément aux différents Plans cancer, mais également au niveau européen et international.

La recherche sur la thématique du cancer doit aussi intéresser l'après-cancer, le champ de la fertilité étant directement concerné. Cependant, même si des progrès sont intervenus dans les procédures de préservation et de restauration de la fertilité chez les patients atteints d'un cancer ces deux dernières décennies, de nombreuses interrogations persistent faute de données suffisantes issues de la recherche fondamentale, translationnelle, biomédicale et en sciences humaines et sociales.

L'analyse réalisée par les experts investis dans ce groupe de travail et la rédaction de ce rapport met en avant la nécessité de développer des axes de recherche sur la thématique « Fertilité et cancer » avec pour objectif :

- une amélioration des connaissances sur l'impact des stratégies de prise en charge du cancer et des traitements conventionnels et des nouvelles thérapies sur la fertilité future, la fonction de reproduction, la descendance et les mécanismes moléculaires de la toxicité gonadique (avant ou après la puberté) ;
- une amélioration des procédures de préservation de la fertilité existantes, une évaluation de leur efficacité et de leurs risques, et le développement de nouvelles mesures préventives techniques ou médicales afin de protéger la fertilité future des patients (enfants, adolescents, jeunes adultes) ;
- une amélioration et évaluation des modalités de restauration de la fertilité et l'impact que celle-ci peut avoir sur la descendance après exposition à un traitement du cancer, soit par conception spontanée, soit par utilisation des gamètes, cellules souches germinales ou tissus germinaux conservés, soit par utilisation de gamètes générés à partir des cellules souches non germinales ;
- le développement de recherches qualitatives (entretiens) et quantitatives (questionnaires) en sciences humaines et sociales afin d'appréhender les enjeux psychosociaux, éthiques, et économiques liés aux conséquences de la maladie et de ses traitements pour les femmes et les hommes atteints de cancer en lien avec les questions de fertilité (préservation, restauration, par exemple).

Les recherches qui seront menées sur la personne humaine (épidémiologique, clinique, biomédicale et sciences humaines et sociales) nécessiteront, d'une part, la constitution de cohortes de patients ayant ou n'ayant pas bénéficié de procédures de préservation de la fertilité, et d'autre part, la constitution de collections d'échantillons biologiques (gamètes, tissus germinaux, liquides séminaux, sérum, ADN...) issus de ces patients au sein de centres de ressources biologiques certifiés pour ces activités.

La recherche fondamentale (modèles *in vitro* humains ou animaux, modèles *in vivo* chez l'animal, études *in silico*...) permettra de mieux appréhender les mécanismes moléculaires impliqués dans les différents axes de recherche mentionnés ci-dessus, mais non envisageables directement sur la personne humaine.

BIBLIOGRAPHIE

- Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., Bonaventure A., Valkov M., Johnson C.J., Estève J., *et al.*, Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3) : analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;**391**:1023-1075.
- Beaud H., Tremblay A.R., Chan P.T.K., Delbes G., Sperm DNA Damage in Cancer Patients. *Adv Exp Med Biol* 2019;**1166**:189-203.
- Bonaventure A., Harewood R., Stiller C.A., Gatta G., Clavel J., Stefan D.C., Carreira H., Spika D., Marcos-Gragera R., Peris-Bonet R., *et al.*, Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol* 2017;**4**:e202-e217.
- Bujan L., Walschaerts M., Brugnol F., Daudin M., Berthaut I., Auger J., Saias J., Szerman E., Moinard N., Rives N., *et al.*, Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril* 2014;**102**:667-674.e3.
- Bujan L., Walschaerts M., Moinard N., Hennebicq S., Saias J., Brugnol F., Auger J., Berthaut I., Szerman E., Daudin M., *et al.*, Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril* 2013;**100**:673-680.
- Burns K.C., Hoefgen H., Strine A., Dasgupta R., Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer* 2018;n/a-n/a.
- Chow E.J., Stratton K.L., Leisenring W.M., Oeffinger K.C., Sklar C.A., Donaldson S.S., Ginsberg J.P., Kenney L.B., Levine J.M., Robison L.L., *et al.*, Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2016;**17**:567-576.
- Cowppli-Bony A., Colonna M., Ligier K., Jooste V., Defossez G., Monnereau A., le Réseau Francim, Réseau des registres de cancer Francim. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer* 2019;**106**:617-634.
- Delessard M., Saulnier J., Dumont L., Rives-Feraille A., Rives N., Rondanino C., Paradoxical risk of reduced fertility after exposure of prepubertal mice to vincristine or cyclophosphamide at low gonadotoxic doses in humans. *Sci Rep* 2020;**10**:17859.
- Deshpande N.A., Braun I.M., Meyer F.L., Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer* 2015;**121**:3938-3947.
- Dolmans M-M., Marinescu C., Saussoy P., Van Langendonck A., Amorim C., Donnez J., Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010;**116**:2908-2914.

- Dolmans M-M., Taylor H.S., Rodriguez-Wallberg K.A., Blumenfeld Z., Lambertini M., Wolff M von, Donnez J., Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in women receiving chemotherapy: pros and cons. *Fertil Steril* 2020;**114**:725-738.
- Donnez J., Dolmans M-M., Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med* 2017;**377**:1657-1665.
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson R.A., Amant F., Braat D., D'Angelo A., Chuva de Sousa Lopes S.M., Demeestere I., Dwek S., Frith L., Lambertini M., *et al.*, ESHRE guideline : female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;**2020**:hoaa052.
- Fayomi A.P., Peters K., Sukhwani M., Valli-Pulaski H., Shetty G., Meistrich M.L., Houser L., Robertson N., Roberts V., Ramsey C., *et al.*, Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring. *Science* 2019;**363**:1314-1319.
- Gille A-S., Lapoujade C., Wolf J-P., Fouchet P., Barraud-Lange V., Contribution of Single-Cell Transcriptomics to the Characterization of Human Spermatogonial Stem Cells: Toward an Application in Male Fertility Regenerative Medicine? *Int J Mol Sci* 2019;**20**:E5773.
- Goossens E., Jahnukainen K., Mitchell R.T., Pelt A. van, Pennings G., Rives N., Poels J., Wyns C., Lane S., Rodriguez-Wallberg K.A., *et al.*, Fertility preservation in boys: recent developments and new insights †. *Hum Reprod Open* 2020;**2020**:hoaa016.
- Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Pui C-H., Klosky J.L., Spunt S.L., *et al.*, Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2014;**15**:1215-1223.
- Hamy A-S., Porcher R., Eskenazi S., Cuvier C., Giacchetti S., Coussy F., Hocini H., Tournant B., Perret F., Bonfils S., *et al.*, Anti-Müllerian hormone in breast cancer patients treated with chemotherapy: a retrospective evaluation of subsequent pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2016;**32**:299-307.
- Institut national du cancer, Préservation de la fertilité et cancer / Thésaurus, janvier 2021;
- Laganà A.S., La Rosa V.L., Rapisarda A.M.C., Platania A., Vitale S.G., Psychological impact of fertility preservation techniques in women with gynaecological cancer. *Ecancermedicalscience* 2017;**11**:ed62.
- Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C., Andersen C.Y., Azim H.A., Peccatori F.A., Costa M., Revelli A., Salvagno F., Gennari A., *et al.*, Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;**14**:1.
- Loi bioéthique révisée n°2011-814 du 7 juillet 2011 et n° 2021-1017 du 3 août 2021.
- Martinez F., International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group, Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 2017;**108**:407-415.e11.
- Meirow D., Epstein M., Lewis H., Nugent D., Gosden R.G., Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod* 2001;**16**:632-637.

- Meirow D., Levron J., Eldar-Geva T., Hardan I., Fridman E., Yemini Z., Dor J., Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril* 2007;**87**:418.e7-418.e15.
- Mulder R.L., Font-Gonzalez A., Dulmen-den Broeder E. van, Quinn G.P., Ginsberg J.P., Loeffen E.A.H., Hudson M.M., Burns K.C., Santen H.M. van, Berger C., *et al.*, Communication and ethical considerations for fertility preservation for patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2021;**22**:e68-e80.
- Newton H.L., Picton H.M., Friend A.J., Hayden C.M., Brougham M., Cox R., Grandage V., Kwok-Williams M., Lane S., Mitchell R.T., *et al.*, Inconsistencies in fertility preservation for young people with cancer in the UK. *Arch Dis Child* 2022;**107**:265.
- Ntemou E., Alexandri C., Lybaert P., Goossens E., Demeestere I., Oncofertility : Pharmacological Protection and Immature Testicular Tissue (ITT)-Based Strategies for Prepubertal and Adolescent Male Cancer Patients. *Int J Mol Sci* 2019;**20**:E5223.
- Oliver E., Stukenborg J-B., Rebuilding the human testis in vitro. *Andrology* 2020;**8**:825-834.
- Poirot C., Fortin A., Lacorte J.M., Akakpo J.P., Genestie C., Vernant J.P., Brice P., Morice P., Leblanc T., Gabarre J., *et al.*, Impact of cancer chemotherapy before ovarian cortex cryopreservation on ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod* 2019;**34**:1083-1094.
- Richer G., Baert Y., Goossens E., In-vitro spermatogenesis through testis modelling: Toward the generation of testicular organoids. *Andrology* 2020;**8**:879-891.
- Rives N., Perdrix A., Hennebicq S., Saïas-Magnan J., Melin M-C., Berthaut I., Barthélémy C., Daudin M., Szerman E., Bresson J-L., *et al.*, The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl* 2012;**33**:1394-1401.
- Rives N., Walschaerts M., Setif V., Hennebicq S., Saias J., Brugnon F., Auger J., Berthaut I., Szerman E., Daudin M., *et al.*, Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme network. *Fertil Steril* 2017;**107**:580-588.e1.
- Rives-Feraille A., Liard A., Bubenheim M., Barbotin A.L., Giscard d'Estaing S., Mirallié S., Ancelle A., Roux C., Brugnon F., Grèze V., *et al.*, Assessment of the architecture and integrity of frozen-thawed testicular tissue from (pre)pubertal boys with cancer. *Andrology* 2022;**10**:279-290.
- Rousseaux S., Bourova-Flin E., Chuffart F., Khochbin S., [Regulators of the male epigenome: Markers and potential targets for anticancer therapy]. *Bulletin du cancer* [Internet] 2019;**106** : Bull Cancer.
- Saitou M., Hayashi K., Mammalian in vitro gametogenesis. *Science* 2021;**374**:eaaz6830.
- Schulz M., Risopatrón J., Uribe P., Isachenko E., Isachenko V., Sánchez R., Human sperm vitrification: A scientific report. *Andrology* 2020;**8**:1642-1650.
- Shai D., Aviel-Ronen S., Spector I., Raanani H., Shapira M., Gat I., Roness H., Meirow D., Ovaries of patients recently treated with alkylating agent chemotherapy indicate the presence of acute

follicle activation, elucidating its role among other proposed mechanisms of follicle loss. *Fertil Steril* 2021;**115**:1239-1249.

- Shnorhavorian M., Schwartz S.M., Stansfeld B., Sadler-Riggleman I., Beck D., Skinner M.K., Differential DNA Methylation Regions in Adult Human Sperm following Adolescent Chemotherapy: Potential for Epigenetic Inheritance. *PLoS One* 2017;**12**:e0170085.
- Sonigo C., Beau I., Binart N., Grynberg M., The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage. *Int J Mol Sci* 2019;**20**..
- Stukenborg J-B., Alves-Lopes J.P., Kurek M., Albalushi H., Reda A., Keros V., Töhönen V., Bjarnason R., Romerius P., Sundin M., *et al.*, Spermatogonial quantity in human prepubertal testicular tissue collected for fertility preservation prior to potentially sterilizing therapy. *Hum Reprod* 2018;**33**:1677-1683.
- Taylor J.F., Ott M.A., Fertility Preservation after a Cancer Diagnosis : A Systematic Review of Adolescents', Parents', and Providers' Perspectives, Experiences, and Preferences. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;**29**:585-598.
- Tran K.T.D., Valli-Pulaski H., Colvin A., Orwig K.E., Male Fertility Preservation and Restoration Strategies for Patients Undergoing Gonadotoxic Therapies. *Biol Reprod* 2022;ioac072.
- Tremblay A., Beaud H., Delbès G., [Transgenerational impact of chemotherapy: Would the father exposure impact the health of future progeny?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017;**45**:609-618.
- Vanstone R.N., Fergus K., Ladhani N.N.N., Warner E., Reproductive concerns and fear of cancer recurrence: a qualitative study of women's experiences of the perinatal period after cancer. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2021;**21**:738.
- Wyns C., Kanbar M., Giudice M.G., Poels J., Fertility preservation for prepubertal boys: lessons learned from the past and update on remaining challenges towards clinical translation. *Hum Reprod Update* 2021;**27**:433-459.
- Xiong J., Xue L., Li Y., Tang W., Chen D., Zhang J., Dai J., Zhou S., Lu Z., Wu M., *et al.*, THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Novel protection and treatment strategies for chemotherapy-associated ovarian damage. *Eur J Endocrinol* 2021;**184**:R177-R192.

**PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER :
QUELLES PRIORITÉS POUR LA RECHERCHE ?**



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN : 978-2-38559-068-0
ISBN net : 978-2-38559-069-7

DÉPÔT LÉGAL AVRIL 2024

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél.: +33 (1) 4110 5000
diffusion@institutcancer.fr