



RÉFÉRENTIELS DE L'AP-HP

Référentiel

Préservation de la fertilité enfant (fille, garçon) et adolescente

OCTOBRE 2018

SOMMAIRE

A. Cadre légal et principes généraux de la préservation de la fertilité (PF)	5
1. Cadre légal	5
2. Recommandations actuelles	5
3. L'action 8.1 du plan cancer 2014-2019 prévoit de :	5
4. Principes généraux	5
B. Impact des thérapeutiques anticancéreuses sur la fertilité chez le garçon	7
1. Fonction exocrine	7
2. Fonction endocrine	7
3. Evaluation du risque d'infertilité post-thérapeutique	9
C. Techniques de PF chez le garçon	10
1. Protection du testicule de la radiothérapie	10
2. Cryoconservation des spermatozoïdes après recueil de sperme	10
3. Cryoconservation de tissu ou de spermatozoïdes testiculaires (biopsie testiculaire)	11
4. Utilisation du tissu testiculaire conservé	11
5. Chirurgie d'épargne testiculaire	11
D. Impact des thérapies anticancéreuses sur la fertilité chez la fille	12
1. Chimiothérapie	12
2. Radiothérapie	13
3. Chirurgie	14
4. Traitement pharmacologique	14
5. Évaluation du risque d'insuffisance ovarienne prématurée	15
E. Techniques de PF chez la fille et l'adolescente	16
1. La transposition des ovaires	16
2. Cryoconservation de cortex ovarien	16
3. Cryoconservation ovocytaire	17
F. Surveillance après traitement pour cancer	20
1. Information au cours du traitement	20
2. Surveillance chez le garçon	20
3. Surveillance chez la fille pré-pubère	21
4. Surveillance chez l'adolescente	21
G. recommandations	22
1. Parcours de soins	22
2. Résumé des indications	22
H. Sites de prise en charge pour la cryoconservation	23
Annexes	24
Etudes cliniques institutionnelles chez l'enfant et l'adolescente en cours	25
Préparez votre consultation	28
La consultation	28
Références	29
Groupe de travail	32
Relecteurs	32
Relecteurs externes	32

Préambule

Dans le monde, un enfant sur 800 est atteint par un cancer, plus de 80 % survivront à 5 ans et 70% à long terme (1) (2). Aux Etats Unis, le nombre d'enfants survivants après cancer est de plus de 380 000 avec des taux de survie ayant dépassé les 80% (3).

Les cancers les plus fréquents en pré pubertaire sont les leucémies, les tumeurs du système nerveux central, les neuroblastomes et les lymphomes (1) (3).

La fertilité peut être compromise après une chimiothérapie, une radiothérapie ou une chirurgie durant l'enfance ou l'adolescence pour un cancer mais aussi au cours de traitements administrés pour certaines maladies hématologiques non malignes (drépanocytose) ou pour des maladies auto-immunes. Enfin des altérations de la fonction gonadique conduisant à une insuffisance ovarienne peuvent être diagnostiquées avant l'âge adulte.

Le retentissement sur la santé psychique d'une infertilité peut être important. Il est aujourd'hui indispensable d'informer les patients et leur famille des risques liés au traitement et à la maladie et de proposer, en cas de risque élevé et lorsque cela est possible, une méthode de préservation de fertilité (PF) adaptée au sexe et à l'âge du patient. L'information doit également insister sur l'intérêt d'un suivi à moyen et long terme indépendamment de la réalisation d'une PF.

Toutefois, nous ne disposons pas à ce jour de données suffisantes pour déterminer de façon précise le niveau de risque, ainsi que les facteurs qui peuvent faire varier celui-ci pour un individu donné. L'information fournie au patient et/ou à ses représentants légaux doit comporter cette notion. De même les différentes options de PF doivent être présentées, en précisant celles qui sont proposées dans le cadre de la recherche, pour lesquelles il n'y a pas encore de résultat en termes de procréation.

En pédiatrie, l'information des parents et le recueil de leur consentement sont obligatoires. Les refus seraient rares, moins de 4% des cas (4). La PF peut être réalisée même si l'un des deux parents refuse à condition que l'autre parent et l'enfant l'acceptent. En cas de refus des deux parents, le ministère public peut être saisi mais la démarche administrative est longue. En revanche, aucune PF ne peut se faire si le mineur la refuse, même si les parents l'acceptent.

A. Cadre légal et principes généraux de la préservation de la fertilité (PF)

1. Cadre légal

En France, la PF s'inscrit dans le cadre de la loi de bioéthique de 2004 et de l'article L2141-11 du code de la santé publique modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32 :

« 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 et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement de l'intéressé et, le cas échéant, de celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur, lorsque l'intéressé, mineur ou majeur, fait l'objet d'une mesure de tutelle. Les procédés biologiques utilisés pour la conservation des gamètes et des tissus germinaux sont inclus dans la liste prévue à l'article L. 2141-1, selon les conditions déterminées par cet article. »

Information et consentement

Le III-4.1. Information et consentement de l'annexe de l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, prévoit les dispositions suivantes :

« III-4.1. Information et consentement

Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ou de tissu germinaux. Lorsque la conservation est réalisée dans le contexte d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital, le patient reçoit une information spécifique et ciblée.

Le patient, le titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur ou le tuteur si la personne est placée sous tutelle donne par écrit son consentement. »

2. Recommandations actuelles

L'institut National du cancer (INCa) a inscrit dans ses recommandations de prise en charge de 2010 que tout adolescent devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informé des risques des traitements et des possibilités de PF.

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a précisé dans ses recommandations de prise en charge de l'infertilité de 2010 que toute femme de moins de 40 ans devant recevoir un traitement gonadotoxique doit être informée des risques des traitements et des possibilités de PF sans mention particulière pour la fille et l'adolescente.

3. L'action 8.1 du plan cancer 2014-2019 prévoit de :

« Systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents. Adaptée à la situation personnelle des patients, cette information doit être réalisée **y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant**. Lorsque le patient le souhaite, il devra être adressé à un spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité ».

4. Principes généraux

Tout patient enfant ou en âge de procréer devant recevoir un traitement potentiellement délétère pour sa fertilité ultérieure, ainsi que ses parents, doivent être informés de ce risque (estimé principalement en fonction de l'âge et des thérapeutiques envisagées), des stratégies de préservation (qui, en dehors de la congélation de spermatozoïdes pour le garçon pubère, sont nouvelles pour l'adolescente et

expérimentales chez l'enfant pré-pubère) et de l'intérêt d'un suivi à long terme.

Les stratégies de PF sont discutées entre l'équipe oncologique, l'équipe du centre de PF et le (la) patient(e) et sa famille dans le cas d'un(e) patient(e) mineur (e), et validées en RCP. Il est souhaitable que les équipes concernées soient habituées aux problématiques liées à l'âge, au rôle des parents dans la décision et à celles plus spécifiques des adolescentes.

La priorité est donnée au traitement anti-tumoral et la prise en charge doit favoriser en premier lieu l'efficacité du traitement carcinologique. Néanmoins, pour faciliter la mise en place de la PF, l'équipe en charge du traitement oncologique adresse le plus tôt possible, idéalement lors de la consultation d'annonce, le (la) patient(e) à l'équipe en charge de la PF avec les informations utiles concernant le patient et sa pathologie (cf. fiche de liaison en Annexe). L'équipe en charge de la PF doit pouvoir proposer un rendez-vous dans les 48h au maximum en cas d'urgence, tout au long de l'année.

B. Impact des thérapeutiques anticancéreuses sur la fertilité chez le garçon

Le testicule pré-pubère n'est pas protégé des effets gonadotoxiques des traitements (chimiothérapie et/ou radiothérapie) administré(s) dans l'enfance et qui sont susceptibles d'induire des altérations de des fonctions exocrine et endocrine. Une réduction de 50% de la descendance est rapportée chez les adultes survivants d'un cancer traité durant l'enfance par rapport à des adultes témoins (5). De la même façon, une augmentation significative de l'infertilité associant altération des paramètres spermatiques et diminution du nombre d'enfants nés a été retrouvée dans une étude de suivi de plus de 1 600 patients traités pour un cancer pendant l'enfance (6).

1. Fonction exocrine

Après chimiothérapie

Les spermatogonies sont sensibles à la chimiothérapie du fait d'un index mitotique élevé. En cas d'administration de chimiothérapie dans l'enfance, le risque d'azoospermie définitive à l'âge adulte varie de 17 à 82% (7). Les facteurs prédictifs d'altération de la fonction gonadique après chimiothérapie sont essentiellement la nature des molécules utilisées, la dose cumulée administrée, et dans une moindre mesure la durée et le type de séquences d'administration (Tableau 1). L'atteinte des cellules de Sertoli se traduit par une altération des tubes séminifères et une réduction du volume testiculaire.

Après radiothérapie

La radiothérapie testiculaire ou pelvienne est également susceptible d'altérer de façon partielle ou totale la spermatogenèse. L'épithélium germinal étant très radiosensible, les spermatogonies sont altérées dès 0,15 Gy. On observe généralement une reprise de la spermatogenèse lorsque la dose est inférieure à 1-2 Gy ; elle est moins fréquente pour une dose de 2-3 Gy et rare au-delà de 4 Gy (8) (Tableau 1).

Le fractionnement des doses induit une toxicité gonadique plus importante et plus durable que celle d'une dose unique notamment lors des irradiations corporelles totales. En pratique, la contrainte retenue par le groupe des oncologues radiothérapeutes de la Société Française de Radiothérapie Oncologie (SFRO) pour le risque de stérilité est de 5 Gy (9).

2. Fonction endocrine

Au cours des traitements du cancer chez le garçon, l'atteinte de la fonction endocrine est beaucoup moins fréquente que celle des cellules germinales. Seules les fortes doses de chimiothérapie altèrent à court terme les cellules de Leydig impliquées dans la sécrétion de testostérone (10).

Concernant la radiothérapie, les cellules de Leydig présenteraient une sensibilité supérieure lorsqu'elle est administrée pendant la période pré-pubertaire par rapport à l'âge adulte (11). Ainsi, des lésions définitives sont observées à partir de 20 Gy chez le garçon pré-pubère (12) mais l'insuffisance testiculaire endocrine est observée au-delà de 12 Gy. Les retards pubertaires sont rares ; l'insuffisance Leydigienne apparaît plus volontiers à l'âge adulte (13).

Tableau 1. Risque d'atteinte de la spermatogenèse chez le garçon en fonction des traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie) selon (14) et recommandations associées de PF :

*Conservation de spermatozoïdes chez le garçon pubère

** Conservation de tissu ou de spermatozoïdes testiculaires en pré et péri-puberté

Risque non évalué	Risque faible	Risque modéré*	Risque élevé*	Risque très élevé */**
Taxanes Irinotecan Oxaliplatine	Alkylants Cyclophosphamide <3,5 g/m ² Ifosfamide <36 g/m ²	Alkylants Cyclophosphamide <3,5 g/-9 g/m ²	Alkylants Cyclophosphamide > 9 g/m	Alkylants Busulfan à dose myéloablatrice
Cisplatine Gemcitabine Carboplatine Thérapies ciblées	Nitrosourés Lomustine 1 g/m ² avec alkylant Carmustine 500mg/m ² avec alkylant Antimétabolites Azathioprine, Fludarabine Methotrexate 6-Mercaptopurine Cytarabine Dacarbazine Vinca-alkaloïdes Vincristine Vinblastine Antibiotiques Bleomycine Actinomycine D Anthracyclines Doxorubicine, Daunorubicine Mitoxantrone Epipodophylotoxine Etoposide	Procarbazine < 4 g/m ² Ifosfamide 36 g/m ²	Procarbazine > 4 g/m ² Thiotepa 400mg /m ²	Melphalan en association à 140mg/m ² Thiotépa 900mg/m ² Radiothérapie Irradiation corporelle totale myéloablatrice (12Gy en 6 fractions et 3 jours ou équivalents) Irradiation testiculaire bilatérale > 2-3 Gy

La radiothérapie cérébrale peut également induire des modifications de la fonction gonadique par atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire (15). Les altérations semblent corrélées à l'âge au moment de la radiothérapie et à la dose totale délivrée. Une augmentation des pubertés précoces chez les garçons (avant 9 ans) a été observée après radiothérapie cérébro-méningée de 18 à 24 Gy pour leucémie aigue lymphoblastique (LAL).

A l'inverse, un hypogonadisme hypogonadotrope est observé avec une relation dose-dépendante à partir de 30 Gy en fractionnement classique (16). Chez le garçon pré-pubère, il est responsable d'un retard pubertaire, et d'éventuels troubles de la fonction sexuelle ou d'infertilité à l'âge adulte. Dans cette situation, une induction de la spermatogenèse pourra être réalisée par des gonadotrophines exogènes.

3. Evaluation du risque d'infertilité post-thérapeutique

Le risque d'infertilité post-traitement d'un cancer chez le garçon pré-pubère dépend de facteurs extrinsèques, mais aussi de facteurs intrinsèques.

Les facteurs extrinsèques concernent essentiellement le type de traitement proposé, qui dépend de la pathologie et de son stade (Tableau 2). Les traitements connus pour être les plus délétères pour la fonction gonadique sont l'irradiation corporelle totale et les chimiothérapies de conditionnement avant greffe de cellules souches hématopoïétiques, la radiothérapie dont le champ d'irradiation comprend les gonades, certaines chimiothérapies telles que les agents alkylants. Pour les leucémies aiguës myéloblastiques non greffées, le risque pourrait être considéré faible.

Les facteurs extrinsèques à prendre en considération sont le temps nécessaire pour la mise en place des stratégies de PF, sachant que les traitements doivent souvent être débutés en urgence, et l'offre de soins (disponibilité d'une équipe spécialisée en PF et des techniques). D'autres facteurs sont à considérer dans le recours à la PF comme l'âge, le stade pubertaire, l'état général du patient et les facteurs psychosociaux (familiaux, culturels, religieux).

Tableau 2 : Risque d'infertilité chez le garçon en fonction du traitement et de la pathologie et de son stade d'après Wallace et al (12)

Risque élevé	Risque modéré	Risque bas
Irradiation corporelle totale (quelle que soit la dose, ablativ ou atténuée)	Leucémie aigüe myéloblastique	Leucémie aigüe lymphoblastique
Chimiothérapie avant greffe de moelle osseuse	Ostéosarcome	Tumeur de Wilms
Radiothérapie testiculaire/pelvienn	Sarcome des tissus mous stade II/III	Sarcome des tissus mous stade I
Lymphome de Hodgkin avec alkylants à dose ablativ	Sarcome d'Ewing non métastatique	Tumeurs germinales
Sarcome des tissus mous stade IV	Neuroblastome	Rétinoblastome
Sarcome d'Ewing métastatique	Lymphome non hodgkinien	Radiothérapie cérébrale < 24 Gy en fractionnement classiqu
	Lymphome de Hodgkin sans alkylants	
	Radiothérapie cérébrale > 24 Gy en fractionnement classiqu	

C. Techniques de PF chez le garçon

La grande majorité des garçons et des adolescents évoquent une préoccupation concernant leur fertilité après le diagnostic de leur cancer. La demande des parents pour leur enfant de bénéficier de techniques de PF est également réelle.

La discussion d'une stratégie de PF s'appuie sur une concertation pluridisciplinaire, impliquant oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anesthésistes, médecins et biologistes de la reproduction et psychologues spécialisés. L'information du patient et/ou de ses parents doit être fournie dans tous les cas, y compris en cas de traitement considéré à faible risque d'altération de la spermatogenèse. La consultation de PF est effectuée en présence d'un représentant légal ; un dialogue avec le patient seul est souhaitable lorsqu'il s'agit d'un adolescent. À l'issue de la consultation, les consentements du représentant légal et celui de l'enfant le plus souvent possible, seront signés.

Dans le cas où une procédure de PF est mise en place, l'interaction des différents intervenants est capitale pour son succès.

Chez le garçon pré-pubère, les indications actuellement retenues sont les cancers avec un risque important d'altération irréversible de la spermatogenèse c'est-à-dire essentiellement en cas d'indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Chez le garçon en péri-puberté, une conservation de spermatozoïdes sera proposée chaque fois que le recueil par masturbation est possible.

Il n'existe pas de prévention pharmacologique de l'atteinte testiculaire au cours des traitements pour cancer.

1. Protection du testicule de la radiothérapie

La PF avant radiothérapie doit être discutée avec l'oncologue-radiothérapeute en fonction des volumes d'irradiation et des doses délivrées. En dehors des irradiations corporelles totales, elle s'appuie sur la protection de la région testiculaire ou pelvienne, ou parfois sur la transposition testiculaire (positionnement du testicule en intra-abdominal ou retournement sur le grand oblique). Dans tous les cas, la dose délivrée aux testicules peut être mesurée par une dosimétrie *in vivo* pour évaluer la dose reçue et le risque d'atteinte testiculaire.

2. Cryoconservation des spermatozoïdes après recueil de sperme

Alors que la cryoconservation de spermatozoïdes est une méthode établie pour préserver la fertilité chez les hommes adultes, il peut s'avérer difficile d'obtenir un prélèvement de sperme chez les adolescents, *a fortiori* en début de puberté et lorsqu'un diagnostic de cancer vient d'être annoncé. Lorsque le recueil par masturbation est réalisable, la cryoconservation de spermatozoïdes est la méthode la plus efficace de PF chez le garçon. L'âge ou le stade pubertaire auquel la production de spermatozoïdes peut être détectée sont difficiles à déterminer avec notamment des variations individuelles (17). Aucun marqueur hormonal ne peut prédire cette capacité à produire du sperme. Une spermaturie serait observée chez 5% de garçons pré-pubères et chez 50% au stade II ou III de Tanner (18). Il est donc possible en théorie d'obtenir du sperme chez certains garçons pré-pubères dès l'âge de 11 ans (19). L'existence préalable de masturbation est le meilleur marqueur individuel de succès de recueil (20).

Des techniques d'aide au recueil (vibromassage, électrostimulation sous anesthésie générale) pourraient être utilisées (21) mais elles sont lourdes et nécessitent un matériel qui n'est souvent pas accessible.

La qualité des échantillons de sperme issus de prélèvements chez l'adolescent atteint de cancer peut être médiocre notamment en raison de l'impact de la maladie oncologique sur l'état général (22). Toutefois, un recueil de très faible volume ou des paramètres spermatiques altérés ne doivent pas modifier la décision de réaliser la PF, la réalisation d'une FIV avec ICSI pouvant être envisagée dans ces situations.

3. Cryoconservation de tissu ou de spermatozoïdes testiculaires (biopsie testiculaire)

C'est la seule technique envisageable chez le garçon pré-pubère. Le prélèvement est proposé avant toute chimiothérapie haute dose de conditionnement à une greffe de CSH. Le prélèvement de tissu testiculaire est effectué sous anesthésie générale par voie scrotale, si possible à l'occasion d'un autre geste chirurgical (mise en place de la voie veineuse centrale par exemple). Les échantillons peuvent ensuite être conservés sous forme de fragments de tissu testiculaire ou sous forme de suspension de cellules souches spermatogoniales (SSC). La plupart des centres optent pour la congélation de tissu car elle permet le maintien de l'architecture tissulaire et laisse la possibilité de choisir parmi l'ensemble des techniques en cas de réutilisation future. La congélation lente est le protocole actuellement appliqué en pratique clinique, mais des travaux sont en cours concernant l'éventuel intérêt de la technique de vitrification.

Une extraction de spermatozoïdes matures intra-testiculaires (testicular sperm extraction ou TESE) peut être proposée après concertation multidisciplinaire chez le garçon en péri-puberté en cas d'impossibilité d'obtenir des spermatozoïdes matures par masturbation ou en cas d'azoospermie lors du recueil. La technique nécessite une intervention chirurgicale ; les prélèvements sont effectués par microchirurgie ou par biopsies multifocales (23).

4. Utilisation du tissu testiculaire conservé

En cas de projet d'utilisation à l'âge adulte, différentes options sont envisagées : greffe de tissu testiculaire, transplantation de SSC ou maturation *in vitro* de SSC. Ces techniques restent actuellement expérimentales et pour l'instant uniquement réalisées dans des modèles animaux (24). La première technique envisagée d'utilisation du tissu testiculaire est la **greffe** en vue de restauration de la spermatogenèse *in vivo*. Peu de données sont disponibles sur la qualité des spermatozoïdes générés dans les greffons et aucune greffe de tissu testiculaire cryoconservé n'a encore été réalisée chez l'homme. Il a été possible d'obtenir une descendance par utilisation de tels spermatozoïdes chez l'animal. L'inconvénient principal de cette stratégie est le risque de réintroduire des cellules malignes avec la greffe. Ce risque semble particulièrement marqué en cas de leucémie (25). Certaines techniques moléculaires pourraient à l'avenir permettre de rechercher la présence de faible quantité de cellules cancéreuses dans les tissus testiculaires conservés. Des travaux sont notamment en cours pour les neuroblastomes (26). D'autres techniques d'utilisation du tissu préservé doivent donc être envisagées.

La deuxième technique consiste en l'**injection d'une suspension de cellules testiculaires** contenant des SSC dans les tubes séminifères ou le rete testis en vue de reprise de la spermatogenèse par colonisation des tubes séminifères. Récemment, des spermatozoïdes matures et capables de féconder un ovocyte ont été obtenus avec cette technique, chez le macaque ayant subi une chimiothérapie avant ou après la puberté (27). Cette technique peut être associée à un tri cellulaire en cas de risque de présence de cellules malignes dans le tissu testiculaire cryoconservé. L'inconvénient principal de cette stratégie est le faible nombre de SSC contenues dans les échantillons obtenus chez les garçons pré-pubères, ne permettant probablement pas toujours d'envisager une reprise de spermatogenèse.

La 3e technique consiste en la **maturation *in vitro* de SSC en spermatozoïdes matures** en vue d'utilisation de ceux-ci en fécondation *in vitro* par microinjection.

5. Chirurgie d'épargne testiculaire

Cette approche semble logique et sûre dans les tumeurs bénignes testiculaires. En fait, les types les plus courants de tumeurs testiculaires du garçon avant la puberté sont les tumeurs des cellules germinales : les tératomes (bénins) et les tumeurs du sac vitellin (malignes) (28). Les tumeurs des cordons sexuels (tumeurs de la granulosa et tumeurs de Sertoli / Leydig) sont rares. Les tumeurs vitellines doivent être traitées par orchidectomie totale, les tératomes doivent bénéficier d'une chirurgie d'épargne. Une chirurgie d'épargne pourrait être indiquée dans tous les types à condition qu'elles soient petites (moins du tiers du parenchyme testiculaire), bien délimitées sur l'échographie, sans sécrétion dosable d'AFP et / ou d' hCG et après une évaluation intra opératoire extemporanée de biopsie testiculaire pour exclure le diagnostic d'une tumeur maligne des cellules germinales (29).

D. Impact des thérapies anticancéreuses sur la fertilité chez la fille

1. Chimiothérapie

Les facteurs prédictifs d'altération de la fonction ovarienne après chimiothérapie sont principalement le type de chimiothérapie (molécules, doses cumulées, durée, séquences d'administration) et l'âge au début du traitement. La chimiothérapie est la première ligne de traitement dans la plupart des cancers de l'enfant. Les agents alkylants comme le cyclophosphamide, l'ifosfamide et la procarbazine sont les agents les plus toxiques pour l'ovaire. La chimiothérapie intensive avant auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement médicamenteux associé au risque le plus élevé d'insuffisance ovarienne (30). Il a été établi une classification des chimiothérapies selon le degré de risque d'insuffisance ovarienne après traitement (12) (14). Une toxicité additive des médicaments entre eux existe sans doute également ainsi qu'une sensibilité différente selon l'âge et le statut pubertaire. Il est donc particulièrement difficile de déterminer avec précision au niveau individuel l'impact à long terme des traitements, d'où la nécessité d'un suivi post thérapeutique prolongé.

Tableau 3 : Risque d'insuffisance ovarienne en fonction des traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie) d'après (14)

Non évalué	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
Taxanes	Antimétabolites	Alkylants	Alkylants
Oxaliplatine	Azathioprine	Cyclophosphamide >6 g/m ²	Busulfan à dose myéloablatrice
Irinotecan	Fludarabine	Ifosfamide >60 g/m ²	Thiotepa > 600 mg/m ²
Thérapies ciblées	Methotrexate	Lomustine 360 mg/m ²	
Carboplatine	6-Mercaptopurine	Procarbazine > 6 g/ m ²	
Cisplatine	Cytarabine	Melphalan 140 mg/m ²	
	Vinca-alkaloïdes		Radiothérapie
	Vincristine		Irradiation corporelle totale myéloablatrice à la dose de 12 Gy en 6 fractions et 3 jours ou équivalent
	Vinblastine		Pelviennne ≥ 4Gy sur les 2 ovaires en l'absence de transposition
	Antibiotiques		
	Bleomycine		
	Actinomycine D		
	Anthracyclines		
	Doxorubicine		
	Epipodophylotoxines		
	Etoposide		

2. Radiothérapie

Les ovaires sont des organes radiosensibles et les lésions induites dépendent de la dose de radiothérapie, de l'âge de l'enfant au moment du traitement et des chimiothérapies associées. Les lésions sont retrouvées sur l'épithélium germinale, mais également sur le tissu de soutien (fibrose et sclérose vasculaire). En région pelvienne ou spinale, le stock ovocytaire est impacté dès 2 Gy administrés aux ovaires (31) et une stérilité peut apparaître dès 4-5 Gy (14). Plus la patiente est jeune et plus le stock des follicules immatures est important ; en conséquence, l'impact de la radiothérapie sera observé pour des irradiations à plus hautes doses : par exemple, une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) pourra être observée pour une irradiation à 20,3 Gy à la naissance, 18,3 Gy à 10-12 ans et à 16,5 Gy à 20 ans (2) (12). Cependant, même après de faibles doses, les patientes devenues adultes sont moins fertiles que les femmes témoins (32). L'association à des agents alkylants augmente encore le risque y compris pour des doses faibles. En pratique, l'insuffisance ovarienne est quasi-constante après 30 Gy sur le pelvis. Les irradiations du flanc (par exemple pour une tumeur de Wilms) à 20-30 Gy n'entraîneraient pas de conséquence sur la fonction ovarienne.

Une radiothérapie fractionnée pour une même dose, entraînerait une moindre altération de la fonction ovarienne grâce aux possibilités de réparation cellulaire durant les périodes séparant les fractions (33) (34).

Même si la protection de l'utérus contre l'effet des rayonnements ionisants est difficile ou impossible pour des raisons oncologiques, la transposition ovarienne doit être discutée chez les jeunes filles devant subir une radiothérapie qui concerne le bassin, notamment en cas de rhabdomyosarcome de la vessie, du vagin ou de l'utérus ou de sarcomes des tissus mous et osseux pelviens. De telles tumeurs sont traitées, avec une irradiation à visée curative de 42-58 Gy (35).

Outre son effet toxique sur les ovaires, la radiothérapie provoque des dommages directs sur l'utérus, organe très radiosensible, en particulier chez les patientes de moins de 6 ans : la fibrose consécutive du myomètre, du tissu endométrial et du système vasculaire est souvent irréversible. Une irradiation pelvienne supérieure à 20-35 Gy semble être la limite (35). Les grossesses sont rares après 10-15 Gy, les avortements spontanés sont fréquents et le petit poids de naissance est de règle (9). Par ailleurs en cas de grossesse, il existe un risque accru de retard de croissance intra-utérin, d'accouchement prématuré et de mort fœtale in utero (32). La curiethérapie peut également entraîner des complications à type de synéchies vaginales pouvant altérer la sexualité et la fertilité. Cependant la dose délivrée aux ovaires est moindre que lors de la radiothérapie externe.

Comme chez le garçon, l'irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire peut entraîner des troubles de la fonction gonadotrope. Des pubertés précoces (avant l'âge de 8 ans) secondaires à l'irradiation cérébrale prophylactique au cours des LAL sont rapportées plus fréquemment que chez le garçon. A l'inverse, des doses supérieures à 24-30 Gy favorisent une insuffisance gonadotrope (14). Enfin, l'irradiation crânio-spinale ou surtout corporelle totale utilisée dans les conditionnements pour allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à l'origine d'un risque majeur d'infertilité. Le risque est observé dès 2 Gy en irradiation corporelle totale. Le tableau résume l'impact de la radiothérapie en fonction de la dose, sur la fonction ovarienne et la fertilité.

Tableau 4 : Impact des doses de radiothérapie

Dose évaluée en Gray (Gy)	Contexte (Site, Age)	Impact
2 Gy	Dose délivrée aux ovaires	Réduction de 50% du pool folliculaire
6 Gy	Dose délivrée aux ovaires	Impact significatif sur la réserve ovarienne
14,3 Gy	Dose délivrée au pelvis à 30 ans	98% d'insuffisance ovarienne prématurée
20,3 Gy	Dose délivrée au pelvis à la naissance	
15 à 30 Gy	Dose délivrée à l'utérus (impact plus fort si la femme est jeune)	Fibrose et remaniements vasculaires : risque de défaut d'implantation Pronostic obstétrical altéré (RCIU, prématurité)
50 à 60 Gy	Curie thérapie vaginale	Faible impact ovarien notamment après transposition ovarienne Pronostic obstétrical altéré (RCIU, prématurité)
Dose myélo-ablative 12 Gy en 6 fractions à mi-épaisseur de l'abdomen ou équivalent (avant une GCSH)*	Irradiation corporelle totale	Risque d'insuffisance ovarienne proche de 100% Risque de fausses couches Pronostic obstétrical altéré (RCIU, prématurité)

*Greffe de cellules souches hématopoïétiques

3. Chirurgie

Toute chirurgie ovarienne peut avoir un impact sur la réserve ovarienne et sur la fertilité ultérieure de la patiente. Toute chirurgie gonadique devrait s'effectuer par une équipe entraînée, sensibilisée à la problématique de PF et des possibles techniques de chirurgie d'épargne ovarienne (voir Chapitre E. 5).

4. Traitement pharmacologique

Le blocage ovarien consiste à mettre en place un traitement inhibant la fonction gonadotrope préalablement à la chimiothérapie chez les filles post-pubères de la même façon qu'il est proposé chez la femme adulte (voir Référentiel PF chez la femme adulte). Néanmoins, ce traitement n'est pas considéré comme une méthode de PF car son efficacité n'a pas été établie chez la femme adulte et les données sont limitées chez l'adolescente pubère (14) (36) (37).

Les traitements anti-gonadotropes peuvent être toutefois utilisés pour obtenir une aménorrhée souhaitée au cours d'une chimiothérapie et pour assurer l'effet contraceptif. En effet, la contraception efficace des patientes qui ont une activité sexuelle est impérative. Les analogues de la GnRH en injections mensuelles ou trimestrielles sont souvent utilisés avant la chimiothérapie pour entraîner une aménorrhée mais les contraceptifs oestroprogestatifs et certains progestatifs sont des alternatives. Les oestroprogestatifs, si leur utilisation est possible (non souhaitable en cas de chimiothérapie ou de pathologie à haut risque thrombogène) sont souvent mieux tolérés chez l'adolescente et peuvent être prescrits de façon continue pour éviter les saignements menstruels.

5. Évaluation du risque d'insuffisance ovarienne prématurée

Quelle que soit la procédure de préservation réalisée mais aussi en l'absence de PF, il est très important d'évaluer la fonction ovarienne à long terme. Le risque d'insuffisance ovarienne prématurée à long terme est difficile à estimer, même si des données existent pour certains cancers et certains traitements (38), (39) (40). En conséquence, il est indispensable de proposer une surveillance prolongée à toutes les filles et adolescentes ayant été traitées pour cancer en raison du risque potentiel d'atteinte ovarienne afin de proposer si besoin une PF à distance de la maladie. Le dépistage de cancers secondaires est également crucial. Les modalités de cette surveillance sont décrites au chapitre F.

E. Techniques de PF chez la fille et l'adolescente

Il existe plusieurs techniques de PF de la fille et de l'adolescente dont les indications seront discutées au cas par cas au sein d'une équipe multidisciplinaire comportant les médecins oncologues, ceux du centre clinico-biologique d'AMP qui assurera ensuite la consultation d'oncofertilité. L'avis des radiothérapeutes peut aussi être nécessaire dès le diagnostic dans certains cas.

Les limites et le choix des techniques les plus adaptées dépendent de nombreux paramètres qui sont présentés ci-après pour chaque méthode (âge de la patiente, stade pubertaire, réserve ovarienne, contexte clinique (fièvre, altération de l'état général), contre-indication médicale, notion d'urgence, nature et posologie des traitements, critères anatomiques dans le cas d'une ponction).

1. La transposition des ovaires

La transposition ovarienne a été la première procédure proposée pour les fillettes atteintes de cancer justifiant d'une radiothérapie, afin de préserver la fonction ovarienne des lésions causées par les irradiations abdominales ou pelviennes (35). Le but de la transposition ovarienne est de mobiliser les ovaires à l'extérieur des volumes irradiés. Elle est proposée en cas de radiothérapie ou de curiethérapie devant délivrer plus de 6 Gy aux ovaires. L'efficacité de la transposition ovarienne dépend de l'âge de la patiente, de la dose et du site de l'irradiation et de l'association d'une chimiothérapie (41). Elle est actuellement essentiellement considérée comme une méthode de préservation de la fonction ovarienne endocrine. Avec le développement des autres techniques de PF féminine, ses indications sont limitées, mais la transposition ovarienne et une autre technique de PF peuvent être associées.

Le bénéfice de cette technique ne préjuge pas de l'effet de la radiothérapie sur l'utérus et de son impact sur la fertilité ultérieure, avec de surcroît une variation de radiosensibilité individuelle pour une même dose.

2. Cryoconservation de cortex ovarien

Cette technique est la seule méthode de PF disponible pour les filles pré-pubères (37). Pour les patientes pubères, elle peut être proposée seule ou en complément de techniques de cryoconservation ovocytaire. Un prélèvement *ex vivo* d'ovocytes immatures sur la pièce de tissu ovarien en vue de maturation *in vitro* (MIV) peut également être effectué (42).

a. Indication, prélèvement et conservation

L'évaluation du risque d'atteinte ovarienne métastatique doit faire l'objet d'une discussion avec les oncologues préalablement à l'information des patientes et de leur famille, notamment en cas de leucémies ou de certains lymphomes. En effet, la seule possibilité d'utilisation de ce tissu à ce jour implique une greffe des fragments ovariens cryoconservés et donc un risque éventuel de réintroduction de la maladie lorsque celle-ci peut avoir une localisation ovarienne (cancer de l'ovaire, leucémies, certains lymphomes).

La cryoconservation ovarienne est la seule technique pouvant être proposée après le début de la chimiothérapie. Cette dernière permet d'ailleurs de réduire le risque de la présence de cellules malignes dans les fragments de tissu ovarien cryoconservés (43). Ainsi, dans le cas des prises en charge de leucémies, pathologies à risque de localisation ovarienne, l'éventuelle cryoconservation ovarienne se fera même préférentiellement après la première ligne de chimiothérapie. Toutefois, peu de données sont disponibles sur l'efficacité de la chimiothérapie et son impact sur la qualité du tissu conservé et son utilisation ultérieure.

Le prélèvement d'un lambeau ovarien, de la moitié d'un ovaire ou d'un ovaire entier en cas de risque très élevé d'insuffisance ovarienne définitive (Irradiation Corporelle Totale avec chimiothérapie par exemple) ou de jeune enfant dont l'ovaire est de petite taille (37), se fait idéalement en association à un autre geste chirurgical pour éviter une chirurgie et une anesthésie supplémentaires (pose de cathéter central ou laparoscopie ou laparotomie lors de la chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive).

Un ovaire entier est prélevé chez les jeunes enfants afin d'obtenir suffisamment de tissu pour les étapes ultérieures de greffe, la perte folliculaire pouvant atteindre 65% lors des étapes de congélation/décongélation puis de greffe (44).

Après le prélèvement, le tissu doit parvenir rapidement au laboratoire de biologie de la reproduction dans des conditions de transport contrôlées. Le cortex ovarien, qui contient la majorité des follicules, est préparé en fragments prêts à être congelés et les ovocytes sont vitrifiés après maturation *in vitro* (MIV) des ovocytes immatures (cf ci-après). Un examen anatomopathologique de la médullaire ovarienne et d'un fragment de cortex pour recherche de localisation de la maladie est réalisé systématiquement (idéalement par biologie moléculaire s'il existe un marqueur spécifique) ainsi qu'une quantification de la réserve ovarienne par évaluation de la densité folliculaire. La méthode standard de congélation est la congélation lente mais la vitrification est possible (41).

b. Utilisation du tissu ovarien cryopréservé

La technique de prélèvement de cortex ovarien relève du soin mais en France, la réimplantation des fragments ovariens cryoconservés relève actuellement encore du domaine de la recherche clinique. L'autogreffe consistera en la réimplantation des fragments mis bout à bout pour reconstituer un cortex ovarien dans l'ovaire restant, le ligament large ou dans la fossette ovarienne (45). Les protocoles sont multiples et leur évaluation est encore en cours. Depuis les deux premières grossesses obtenues après autogreffe de cortex ovarien, plus de 130 naissances ont été documentées dans la littérature, soit à l'occasion de grossesses naturelles, soit après FIV, après greffe autologue de tissu ovarien cryoconservé à l'âge adulte (46). La fonction ovarienne est rétablie en moyenne 4 mois après la greffe.

Concernant l'efficacité de la technique chez la fille pré-pubère, une seule naissance est rapportée après greffe de fragments ovariens, prélevés avant chimiothérapie et greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre d'une drépanocytose chez une jeune fille de 13 ans pubère, mais non encore réglée (47). Le caractère incertain de l'efficacité de la PF par cryoconservation de cortex chez la petite fille prépubère dans le cadre du cancer doit donc être souligné et discuté avec la patiente et sa famille avant le prélèvement.

Le problème majeur soulevé par l'autogreffe d'ovaire préalablement cryoconservé est le risque de réintroduction de la maladie initiale. Une revue de la littérature met en évidence un risque élevé de réintroduction de la maladie essentiellement au cours des leucémies. Dans les autres cas, le risque est considéré faible mais la patiente et sa famille doivent en être informés avant le prélèvement (48). Comme pour le tissu testiculaire, la détection de maladie minime au niveau ovarien pourrait être améliorée par des techniques moléculaires, afin de limiter les risques lors de la réimplantation. Des recherches sont en cours par exemple pour les neuroblastomes (49).

La folliculogénèse *in vitro* pourrait être une alternative à la réimplantation classique, de même que l'injection de follicules isolés (purgés des cellules cancéreuses) replacés au sein d'une matrice en 3D (ovaire artificiel) mais ces techniques sont actuellement encore du domaine de la recherche fondamentale.

3. Cryoconservation ovocytaire

- Cryoconservation d'ovocytes matures

Il s'agit d'une technique dont l'efficacité est établie chez la femme adulte, permettant des taux de grossesse d'environ 8% par ovocyte congelé par technique de vitrification. Elle peut être proposée aux adolescentes pubères.

La cryoconservation d'ovocytes doit avoir lieu avant toute chimiothérapie en raison des risques mutagènes et clastogènes des molécules de chimiothérapie (37). Le recueil d'ovocytes matures nécessite une stimulation hormonale, donc un délai d'environ 12 à 14 jours avant le début du traitement oncologique et la réalisation d'une ponction ovocytaire par voie vaginale comme au cours d'une fécondation *in vitro* (FIV). Les complications décrites telles que syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hémorragies et infections pelviennes, torsion d'annexe, restent rares dans ce contexte. En raison du risque potentiel de thrombose veineuse au cours de la stimulation ovarienne, une prophylaxie anticoagulante doit être discutée.

La virginité de la jeune patiente peut être un frein à la réalisation de cette technique qui nécessite un abord par voie vaginale. Ceci doit être discuté spécifiquement avec la jeune fille et sa famille au cas par cas (37). La ponction peut être aussi réalisée par voie trans-abdominale, trans-urétrale ou per-coelioscopique mais avec un rendement moindre en terme de récupération ovocytaire et avec plus de risque de complications. Des auteurs rapportent que cette technique pourrait être réalisée avec succès chez des adolescentes non réglées (50) (51).

Les ovocytes vitrifiés seront utilisables ensuite en FIV avec ICSI.

- Cryoconservation d'ovocytes maturés *in vitro* (MIV)

Il s'agit d'une technique encore expérimentale. Elle s'adresse aux patientes pubères ayant une réserve ovarienne satisfaisante. Elle ne nécessite pas ou peu de stimulation ovarienne et peut donc être proposée sans délai. Elle se fait également par le biais d'une ponction écho-guidée par voie vaginale. Les taux de naissances vivantes rapportés par cycle de MIV chez la femme adulte sont de 50% plus faibles que ceux après stimulation ovarienne (52).

Chez la jeune fille pubère ou non, en cas de cryoconservation de tissu ovarien, un prélèvement d'ovocytes immatures en vue de MIV peut être effectué *ex vivo* directement sur la pièce de tissu ovarien. Des ovocytes peuvent être recueillis quel que soit l'âge mais avec la même question que précédemment concernant leur réel potentiel. Le recul de cette technique en oncologie est très limité, mais elle peut être utile lorsqu'il existe une contre-indication à la greffe des fragments cryoconservés. Au moins 3 naissances ont été rapportées dans la littérature après un prélèvement *ex vivo* d'ovocytes immatures chez la femme adulte (53) (37).

Tableau 5 : Présentation synthétique des techniques de cryoconservation et leurs résultats (selon (41) (37) (46)).

Chez la fille prépubère (dont la puberté n'a pas commencé ou est incomplète)

Cryoconservation	Résultats	Limites
Tissu ovarien (expérimentale)	<ul style="list-style-type: none"> - Nombreux folliculesprimordiaux cryoconservés - 2 naissances rapportées en pré et péri- puberté (en dehors du cancer) - Association possible à la MIV <i>ex vivo</i> - Seule technique permettant une reprise de la fonction endocrine (possibilité d'induire une puberté et/ou d'éviter un traitement hormonal) 	Coelioscopie / Laparotomie Micrométastases et risque de réintroduction de la maladie

Chez l'adolescente pubère

Cryoconservation	Résultats	Limites
Ovocyte mature après stimulation ovarienne	8% naissance/ovocyte congelé 34% naissance / embryon transféré	Patiente pubère Stimulation ovarienne : - Délai de 12-14 jours requis - Induction d'une hyperoestrogénie - Ponction ovarienne par voie endovaginale
Ovocyte mature après Maturation <i>In Vitro</i> (expérimentale)	Plus de 5 000 naissances rapportées dans le monde hors contexte de PF (syndrome des ovaires polykystiques) Peut être réalisée <i>ex vivo</i> sur cortex ovarien prélevé	Pas de données d'efficacité en PF Patiente pubère Ponction ovarienne par voie endovaginale
Tissu ovarien (expérimentale)	- Nombreux follicules primordiaux cryoconservés - Plus de 130 naissances décrites lorsque le cortex a été cryoconservé en post-puberté, soit environ 30% de grossesse/ greffe - Association possible à la MIV - Seule technique permettant une reprise de la fonction endocrine (possibilité d'induire une puberté et/ou d'éviter un THS)	Coelioscopie / Laparotomie Micrométastases et risque de réintroduction de la maladie

4. Chirurgie d'épargne ovarienne dans les lésions de l'ovaire

Chez la fille et l'adolescente, les tumeurs ovariennes sont à près de 90% bénignes et se composent de tératomes (tumeurs bénignes des cellules germinales) et plus rarement de cystadénomes séreux ou mucineux (tumeurs épithéliales bénignes). Au cours de la chirurgie de ces tumeurs ovariennes bénignes, la chirurgie d'épargne est primordiale pour deux raisons principales : jusqu'à 13% des tératomes ovariens seront bilatéraux (soit synchrones soit métachrones) (54) ; d'autre part, une ovariectomie unilatérale précoce pourrait conduire à une insuffisance ovarienne prématurée. Les tumeurs malignes, quant à elles, doivent être traitées par ovariectomie (tumeur germinale maligne ou tumeur des cordons sexuels) +/- annexectomie (tumeur épithéliale maligne). Les marqueurs tumoraux (AFP, HCG, AMH), l'imagerie et le tableau clinique permettent dans la majorité des cas de faire la distinction préopératoire et de proposer la technique la plus adaptée.

F. Surveillance après traitement pour cancer

1. Information au cours du traitement

La consultation d'information préalable au traitement et à une éventuelle procédure de PF doit, quelle que soit la décision ultérieure, intégrer l'intérêt d'un suivi à long terme de la fonction gonadique même en l'absence de projet parental. En effet, un déficit de la fonction endocrine (frustré chez l'adulte masculin) peut retentir sur la qualité de vie et l'état de santé (santé cardiovasculaire, osseuse, sexualité). L'âge auquel il faut débiter le suivi n'est pas déterminé (mais doit dépendre de la sévérité de l'impact attendu des traitements (37).

En fin de traitement, une consultation avec un spécialiste habitué (pédiatre endocrinologue, ou gynécologue) peut être utile pour exposer les principales modalités de cette surveillance. Dans certains cas, il pourra être utile de réaliser à distance de la chimiothérapie, un bilan hormonal permettant de suivre à long terme l'évolution de la fonction gonadique.

D'autre part, le suivi au long cours permet de dépister de façon suffisamment précoce une altération de la fonction gonadique qui permettra de proposer une procédure de PF, en particulier une cryoconservation ovocytaire chez la femme en cas de baisse de la réserve ovarienne.

2. Surveillance chez le garçon

Bien que la fonction des cellules de Leydig soit le plus souvent conservée même en cas d'atteinte sévère de la spermatogénèse après traitement pour cancer, il est nécessaire de proposer une surveillance à long terme afin de dépister et traiter précocement une insuffisance testiculaire.

La surveillance de la fonction endocrine concerne essentiellement les patients traités par radiothérapie pelvienne ou du corps en totalité (>12 Gy ou plus) ou par ITC.

Chez le garçon pré-pubère, la surveillance essentiellement clinique réalisée par un endocrinologue-pédiatre ou un pédiatre habitué, a pour objectif d'évaluer l'évolution de la puberté. Aucun marqueur hormonal n'est pertinent avant le démarrage pubertaire.

Le retard pubertaire est :

- soit lié à une insuffisance gonadotrope par une atteinte hypothalamique et/ou hypophysaire (radiothérapie cérébrale) ;
- soit lié à une atteinte du tissu testiculaire. Dans ce cas, l'insuffisance de production de testostérone par les cellules de Leydig est à l'origine du retard pubertaire.

L'atteinte des tubes séminifères plus sensibles à la chimiothérapie peut entraîner une diminution du volume testiculaire.

Le suivi du développement pubertaire comprendra : l'évaluation du volume testiculaire, de la puberté et de la croissance (âge osseux), des dosages de FSH, de LH, de testostérone et parfois d'inhibine B (13). Le retard pubertaire pourra être traité par un traitement androgénique. Lorsque la puberté s'est déroulée, le bilan hormonal, le volume testiculaire seront évalués en l'absence de traitement androgénique.

En cas d'atteinte possible de la spermatogénèse (chimiothérapie avec alkylants et/ ou radiothérapie testiculaire au-delà de 2-3 Gy), le spermogramme sera contrôlé à distance (en raison de la récupération parfois tardive de la spermatogénèse), à l'occasion d'une demande ou d'un projet parental. Le recueil pour cryoconservation après traitement du cancer est réalisé deux ans après la fin du traitement.

3. Surveillance chez la fille pré-pubère

De la même façon que chez le garçon pré-pubère, l'insuffisance gonadique peut être responsable d'un retard pubertaire, que l'atteinte soit ovarienne ou liée à une atteinte de la fonction gonadotrope.

Une consultation systématique avec un endocrinologue-pédiatre ou un pédiatre expérimenté doit être proposée vers l'âge de 11 ans pour évaluer l'évolution de la puberté. La surveillance est essentiellement clinique. Une évaluation de la fonction ovarienne par des dosages hormonaux (FSH, E2) sera proposée en fonction du contexte (si risque élevé d'IOP) et de l'évolution de la puberté. L'intérêt de l'AMH sur la prédiction du risque d'IOP n'est pas établi chez les très jeunes patientes (55).

En cas d'absence de développement pubertaire ou de développement insuffisant, un traitement inducteur de la puberté sera proposé.

La suite de la surveillance sera ensuite planifiée en fonction des résultats du bilan.

Ce suivi permet également d'informer la jeune fille de l'impact potentiel de ses traitements, de l'intérêt de la surveillance clinique à long terme et selon les cas, la possibilité de recourir à une méthode de PF en cas de risque d'IOP. Le pronostic individuel de fertilité doit toujours être prudent.

4. Surveillance chez l'adolescente

Chez l'adolescente, la surveillance initiale permet de dépister une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) au décours immédiat des traitements (aménorrhée, bouffées de chaleur), de réaliser un bilan hormonal (essentiellement FSH et E2) en cas de suspicion d'IOP (55) et de traiter jusqu'à la récupération.

La suite de la surveillance sera planifiée en fonction du résultat de ce bilan.

Le dosage d'AMH ainsi que l'échographie avec évaluation du compte folliculaire antral (CFA) ne sont utiles qu'en cas de risque élevé d'IOP (55) ou pour évaluer un pronostic individuel de fertilité qui doit toujours être prudent.

Ce suivi permet d'informer la jeune fille de l'impact potentiel de ses traitements et de l'intérêt d'organiser une surveillance au long cours pour le dépistage précoce d'une IOP secondaire au traitement du cancer mais aussi dans certains cas le dépistage des cancers secondaires.

En cas d'IOP et en l'absence de projet parental à court terme, une PF pourra être proposée. L'objectif est d'informer la jeune fille pour qu'elle puisse anticiper en connaissance de cause sa vie reproductive.

G. Recommandations

1. Parcours de soins Cf. Annexe

2. Résumé des indications

Toute patiente enfant ou en âge de procréer devant recevoir un traitement potentiellement délétère pour sa fertilité ultérieure ou dont la fertilité peut être altérée pour raison médicale doit être informée de ce risque et des stratégies de PF (Plan cancer 2014-2019 mesures 7.1 et 8.2).

La stratégie de PF résulte d'une concertation pluridisciplinaire au sein de l'équipe oncologique et de l'équipe du centre de PF et validées en RCP. Elle est ensuite transmise à la patiente et sa famille dans le cas de patiente mineure.

La priorité est donnée au traitement anti-tumoral et la prise en charge doit favoriser en premier lieu l'efficacité du traitement carcinologique.

L'inclusion dans des études cliniques est encouragée (voir tableau des études en cours).

Les techniques de préservation proposées sont adaptées à l'âge, à la pathologie, au risque d'altération de la fonction gonadique et au statut pubertaire.

Les éléments du dossier à préciser avant toute consultation de préservation sont :

a. Le contexte d'une demande de PF

- Age, statut pubertaire, cycles, virginité chez l'adolescente; capacité à avoir des érections, une éjaculation, l'usage de masturbation chez le garçon

- la pathologie et le stade précis de la maladie

- schéma thérapeutique du traitement oncologique (doses et durée) et le calendrier, en particulier la notion d'urgence,

- la morbidité associée (niveau de risque thrombotique, contre-indications anesthésiques)

b. Les antécédents médico-chirurgicaux notables

c. Le compte rendu de réunion de concertation pluridisciplinaire oncologique précisant l'indication de la PF et les éventuelles options de PF proposées

d. Le cas échéant, les consentements à la cryoconservation (si gamètes et/ou tissus germinaux). Chez l'adolescente, le consentement individuel doit être obtenu le plus souvent possible

e. Le bilan préalable à la prise en charge incluant

a. compte rendu de consultation avec le clinicien et le cas échéant le biologiste

b. dossier d'anesthésie

c. bilan préopératoire : NFS Plaquettes TP TCA,

d. chez la fille : bilan de faisabilité de la cryoconservation ovarienne : bilan hormonal (FSH, LH, E2, AMH, hCG de principe si applicable) ; échographie ovarienne par voie endovaginale avec compte folliculaire antral (la valeur du compte folliculaire antral évalué par voie abdominale si la patiente est vierge dépend des conditions techniques),

e. chez le jeune garçon, bilan hormonal : dosages de FSH, LH, testostérone (Inhibine B si disponible)

f. sérologies VIH VHC VHB TPHA VDRL datant de moins de 3 mois

f. Le cas échéant le compte rendu de cryoconservation, transmis au patient et à l'équipe oncologique.

Les données contact du patient qui doit pouvoir être contacté tous les ans pour poursuite de la congélation le cas échéant. Les équipes oncologiques et l'équipe de cryoconservation se tiennent au courant mutuellement de toute évolution du dossier (changement d'adresse, évolution défavorable).

H. Sites de prise en charge pour la cryoconservation

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris a mis en place une plateforme de PF sur laquelle l'appel d'un numéro unique (N° vert AP-HP PF : 08 00 45 45 45) permet d'accéder aux centres de PF de l'AP-HP

Quatre sites de l'AP-HP sont actuellement autorisés pour la PF : l'hôpital Cochin (Paris 75014), l'hôpital Jean- Verdier (Bondy, 93), l'hôpital Tenon (Paris 75020), les hôpitaux Paris-Sud (Bicêtre, 94 et Antoine-Béclère, 92). Une demande d'autorisation pour l'hôpital Bichat-Claude-Bernard (Paris 75018) a été validée par l'ARS en 2015 pour le SROS 2017.

Ces centres assurent l'information des patientes (consultation), le prélèvement et la cryoconservation de gamètes et de cortex ovarien. Une permanence des soins est assurée pour toutes les périodes de l'année. La cryoconservation peut être proposée quelle que soit la technique et à tout âge de la vie dans ces centres autorisés.

Annexes

Annuaire des Centres AP-HP autorisés à la PF

N° vert AP-HP PF : 08 00 45 45 45

Centre	Type de PF	Fax / email	Téléphone Secrétariat	Horaires d'ouverture
Hôpital Cochin	Féminine	preservation.fertilite.cch@aphp.fr	01 58 41 37 10 01 58 41 37 09	9h-16h30 sans interruption du lundi au vendredi
	Masculine et Pédiatrique	Fax : 01 58 41 37 44 preservation.cecos.cochin@aphp.fr	01 58 41 37 26	9h-16h30 sans interruption du lundi au vendredi
Hôpital Tenon	Féminine	Fax : 01 56 01 70 94 Secretariat.amp.tnn@aphp.fr	01 56 01 66 20 06 13 06 33 98	9h-16h30 sans interruption du lundi au vendredi
	Masculine et Pédiatrique	Accueil sur RDV le matin Fax : 01 56 01 78 03 secretariat.biorepro.tnn@aphp.fr	01 56 01 78 01 01 56 01 78 02 06 17 56 50 16	9h-16h30 sans interruption du lundi au vendredi
Hôpital Antoine-Béclère	Féminine	Fax : 01 45 37 49 80 preservation-fertilite.abc@aphp.fr (7/7 jours)	06 16 80 20 45 (de 08h à 22h) 01 45 37 42 92 01 45 37 40 53	8h-16h sans interruption du lundi au vendredi
	Masculine et Pédiatrique	Fax : 01 45 37 42 07	01 45 37 49 79	8h30-16h30 sans interruption du lundi au vendredi
Hôpital Jean-Verdier	Féminine	Fax : 08 97 50 28 48 preservation-fertilite.jean- verdier@aphp.fr	06 25 36 47 75 06 16 80 20 45	8h30-16h30 sans interruption du lundi au vendredi
	Masculine et Pédiatrique	Fax : 01 48 02 58 64 secretariat.cecos.jvr@aphp.fr preservation-fertilite.jean- verdier@aphp.fr	01 48 02 58 72 07 78 04 02 04 01 48 02 68 07	8h30-16h30 sans interruption du lundi au vendredi

Etudes cliniques institutionnelles chez l'enfant et l'adolescente en cours (liste non exhaustive)

NOM et TYPE TUDE	INVESTIGATEUR PRINCIPAL (contact)	CHAMPS DE L'ETUDE
PHRC DATOR	Clotilde Amiot (Limoges) (clotilde.amiot@univ-fcomte.fr)	Développement de l'autogreffe de tissu ovarien dans le but de restaurer la fertilité après traitement stérilisant

Centre de préservation de la fertilité - Service de.....
Nom et adresse de l'hôpital :
Tél. : Fax :

FICHE DE LIAISON POUR CONSULTATION EN VUE D'UNE PF CHEZ LA FILLE OU L'ADOLESCENTE
à envoyer par email ou à faxer

Demande

Date : /_/_/____ Médecin Téléphone :
Mail :
Établissement et service.....

Patiente :

Nom : Prénom :
Date de naissance : /_/_/____ Âge :
Adresse postale :
Téléphone : Mail :
Nom et adresse (si différente) de la personne responsable :

Poids : Taille : IMC : Stade pubertaire (ou réglée)
Si réglée : Âge des 1^{ères} règles : Durée des cycles :
Vierge : OUI NON Contraception : NON OUI Laquelle

Diagnostic :

Date : /_/_/____ Stade :

Traitement prévu AVANT la PF :

OUI NON
Chimiothérapie : Date de début /_/_/____ Date de fin /_/_/____
Protocole

Chirurgie ovarienne : OUI NON
Radiothérapie : Date de début /_/_/____ Date de fin /_/_/____
Dose et champ :

Traitement prévu APRÈS la PF

OUI NON
Chimiothérapie, à quelle date
Protocole

Chirurgie : NON OUI Date /_/_/____
Radiothérapie : Sus-diaphragmatique OUI NON
Sous-diaphragmatique OUI NON
Date de début /_/_/____ Date de fin /_/_/____
Dose et champ :

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Date de début /_/_/____ Type de conditionnement :

Demande de préservation de fertilité - Demande d'information :

Stimulation ovarienne envisageable : OUI NON
ATCD médicaux notables, notamment thromboemboliques : .

Organisation de la préservation

Merci de joindre les résultats :
Consultation d'anesthésie < 1 mois OUI NON Date /_/_/____
Bilan d'hémostase < 1 mois OUI NON Date /_/_/____
Sérologies (VIH, VHB, VHC, TPHA, VDRL) OUI NON Date /_/_/____
Bilan hormonal (AMH, FSH, LH, E2) OUI NON Date /_/_/____
Echo pelvienne (CFA) OUI NON Date /_/_/____

COMMENTAIRES :



Centre de préservation de la fertilité - Service de.....
Nom et adresse de l'hôpital :
Tél. : Fax :

FICHE DE LIAISON POUR CONSULTATION EN VUE D'UNE PF CHEZ LE GARÇON
à envoyer par email ou à faxer

Demande

Date : /_/_/____ Médecin Téléphone :
Mail :
Établissement et service.....

Patient :

Nom : Prénom :
Date de naissance : /_/_/____
Adresse postale :
Téléphone : Mail :
Nom et adresse (si différente) de la personne responsable :

Stade pubertaire
Capacité d'érection, d'éjaculation :
Masturbation :

Diagnostic :

Date : /_/_/____ Stade :

Traitement prévu AVANT la PF :

OUI NON
Chimiothérapie : Date de début /_/_/____ Date de fin /_/_/____
Protocole
Chirurgie testiculaire : OUI NON
Radiothérapie : Date de début /_/_/____ Date de fin /_/_/____
Dose et champ :

Traitement prévu APRÈS la PF

OUI NON
Chimiothérapie, à quelle date
Protocole
Chirurgie : NON OUI Date /_/_/____
Radiothérapie : Sus-diaphragmatique OUI NON
Sous-diaphragmatique OUI NON
Date de début /_/_/____ Date de fin /_/_/____
Dose et champ :
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Date de début /_/_/____ Type de conditionnement :

Demande de préservation de fertilité - Demande d'information :

Organisation de la préservation

Merci de joindre les résultats :

Consultation d'anesthésie < 1 mois OUI NON Date /_/_/____
Bilan d'hémostase < 1 mois OUI NON Date /_/_/____
Sérologies (VIH, VHB, VHC, TPHA, VDRL) OUI NON Date /_/_/____
Bilan hormonal (FSH, LH, Testostérone, Inhibine B) OUI NON Date /_/_/____
Recueil de sperme au lit du patient possible et nécessaire OUI NON

COMMENTAIRES :

VOTRE PRISE EN CHARGE

Préparez votre consultation

Merci d'apporter les éléments médicaux suivant, si vous les possédez.

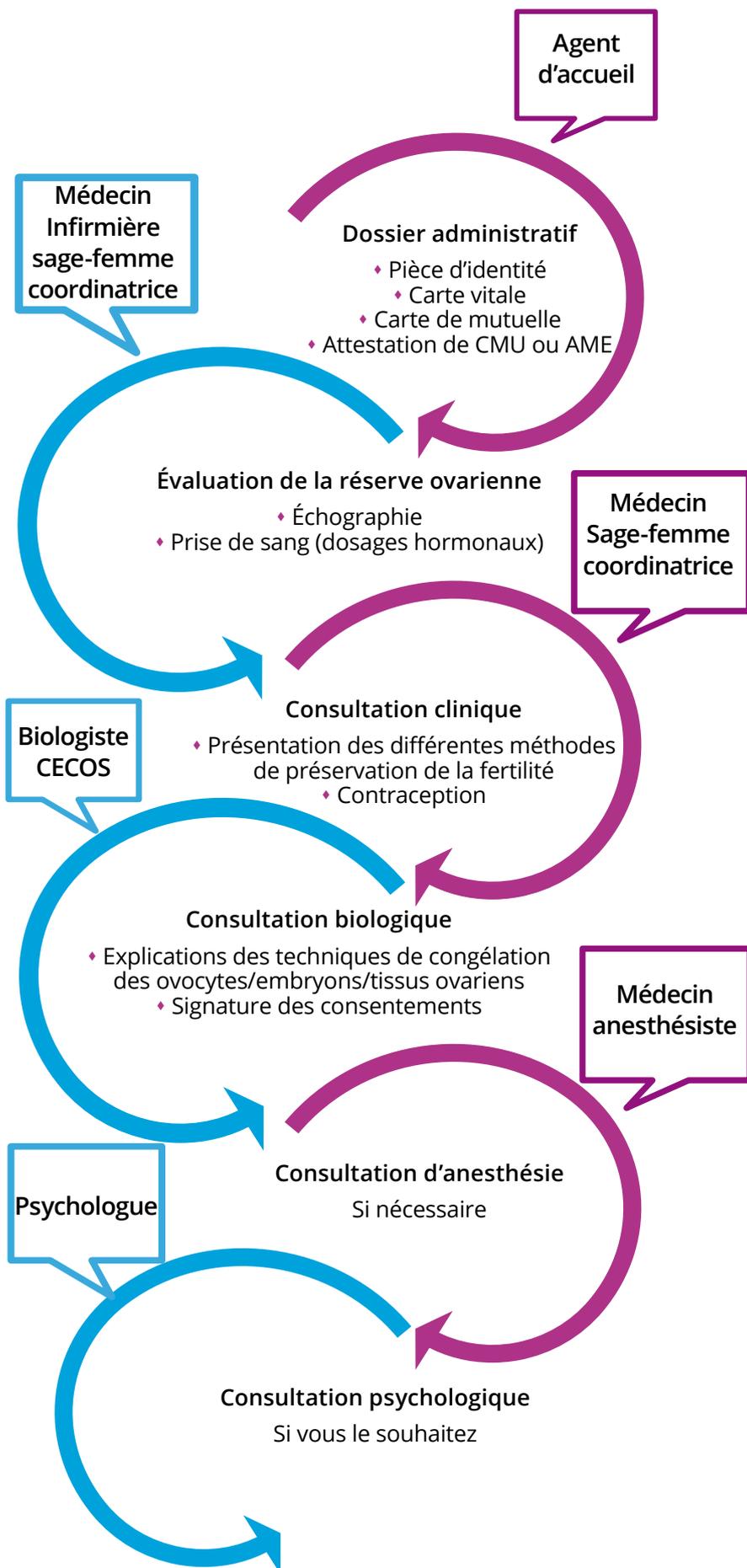
- ✓ Carte de groupe sanguin
- ✓ Examens sérologiques suivants : toxoplasmose, rubéole, syphilis (TPHA, VDRL), HIV 1 et 2, Hépatites B et C
- ✓ Echographies pelviennes déjà réalisées
- ✓ Résultat de votre dernier frottis cervico-vaginal
- ✓ Comptes-rendus de vos interventions chirurgicales
- ✓ Comptes-rendus de vos accouchements
- ✓ Comptes-rendus de consultation en lien avec la prise en charge de votre pathologie
- ✓ Comptes-rendus d'examens génétiques
- ✓ tout autre examen qui vous semble important

Pour les mineurs (- de 18 ans), merci de venir accompagné d'un représentant légal.

La consultation

Lors de cette consultation, vous aurez à effectuer des démarches administratives simples dans le service. Puis vous rencontrerez les membres des équipes cliniques et biologiques, et effectuerez des examens visant à évaluer le fonctionnement de vos ovaires. Vous serez conseillé au mieux sur les modalités de préservation de la fertilité.

Les différentes techniques de préservation de la fertilité vous seront exposées et une stratégie personnalisée vous sera proposée en accord avec le médecin qui vous a adressé. Vous prendrez alors votre décision en toute connaissance de cause.



Références

1. Lacour B, Goujon S, Guissou S, Guyot-Goubin A, Desmées S, Desandes E, et al. Childhood cancer survival in France, 2000-2008. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23(5):449-57.
2. Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace WH. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):556-67.
3. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, Stratton KK, Bishop K, Krull KR, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(4):653-63.
4. de Lambert G, Poirot C, Guerin F, Brugieres L, Martelli H. [Preservation of fertility in children with cancer]. *Bull Cancer.* 2015;102(5):436-42.
5. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):332-9.
6. Wasilewski-Masker K, Seidel KD, Leisenring W, Mertens AC, Shnorhavorian M, Ritenour CW, et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Cancer Surviv.* 2014;8(3):437-47.
7. Relander T, Cavallin-Stahl E, Garwicz S, Olsson AM, Willen M. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35(1):52-63.
8. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, Metzger ML, Lockart B, Hijjiya N, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3408-16.
9. Oncologique SFdR. Guide des procédures de radiothérapie externe. In: HAS, editor. 2007.
10. Howell SJ, Radford JA, Ryder WD, Shalet SM. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1493-8.
11. Shalet SM, Tsatsoulis A, Whitehead E, Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J Endocrinol.* 1989;120(1):161-5.
12. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005;6(4):209-18.
13. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):e75-e90.
14. Sudour-Bonnange H, Tabone MD, Thomas-Teinturier C, Pacquement H, Oberlin O, Marec-Berard P, et al. [Fertility preservation in children and teenagers with cancer]. *Bull Cancer.* 2013;100(7-8):727-35.
15. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993;328(2):87-94.
16. Muller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(1):91-103.
17. Nielsen CT, Skakkebaek NE, Richardson DW, Darling JA, Hunter WM, Jorgensen M, et al. Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(3):532-5.
18. van Casteren NJ, Dohle GR, Romijn JC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Weber RF, van den Heuvel-Eibrink MM. Semen cryopreservation in pubertal boys before gonadotoxic treatment and the role of endocrinologic evaluation in predicting sperm yield. *Fertil Steril.* 2008;90(4):1119-25.
19. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, Drouineaud V, Szerman E, Koscinski I, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertil Steril.* 2015;103(2):478-86 e1.
20. Klosky JL, Wang F, Russell KM, Zhang H, Flynn JS, Huang L, et al. Prevalence and Predictors of Sperm Banking in Adolescents Newly Diagnosed With Cancer: Examination of Adolescent, Parent, and Provider Factors Influencing Fertility Preservation Outcomes. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3830-6.
21. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer.* 2011;117(10 Suppl):2301-10.
22. Ginsberg JP, Ogle SK, Tuchman LK, Carlson CA, Reilly MM, Hobbie WL, et al. Sperm banking for adolescent and young adult cancer patients: sperm quality, patient, and parent perspectives. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(3):594-8.
23. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S, et al. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum Reprod.* 2015;30(11):2463-75.
24. Sato T, Katagiri K, Gohbara A, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, et al. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature.* 2011;471(7339):504-7.

25. Wyns C, Curaba M, Vanabelle B, Van Langendonck A, Donnez J. Options for fertility preservation in prepubertal boys. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):312-28.
26. Greze V, Kanold J, Chambon F, Halle P, Gremeau AS, Rives N, et al. RT-qPCR for PHOX2B mRNA is a highly specific and sensitive method to assess neuroblastoma minimal residual disease in testicular tissue. *Oncol Lett*. 2017;14(1):860-6.
27. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, Pascarella JN, Peters KA, Sheng Y, et al. Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. *Cell Stem Cell*. 2012;11(5):715-26.
28. Akiyama S, Ito K, Kim WJ, Tanaka Y, Yamazaki Y. Prepubertal testicular tumors: a single-center experience of 44years. *J Pediatr Surg*. 2016;51(8):1351-4.
29. Fresneau B, Orbach D, Faure-Contier C, Verite C, Castex MP, Kalfa N, et al. Sex-Cord Stromal Tumors in Children and Teenagers: Results of the TGM-95 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(12):2114-9.
30. Meirov D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001;7(6):535-43.
31. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18(1):117-21.
32. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2677-85.
33. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esperou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(3):287-90.
34. Lo Presti A, Ruvolo G, Gancitano RA, Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113 Suppl 1:S33-40.
35. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):e601-8.
36. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2568-74.
37. Balduzzi A, Dalle JH, Jahnukainen K, von Wolff M, Lucchini G, Ifversen M, et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(10):1406-15.
38. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(13):890-6.
39. Jadoul P, Anckaert E, Dewandeleer A, Steffens M, Dolmans MM, Vermynen C, et al. Clinical and biologic evaluation of ovarian function in women treated by bone marrow transplantation for various indications during childhood or adolescence. *Fertil Steril*. 2011;96(1):126-33 e3.
40. Thomas-Teinturier C, Allodji RS, Svetlova E, Frey MA, Oberlin O, Millischer AE, et al. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood. *Hum Reprod*. 2015;30(6):1437-46.
41. Salama M, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, Mallmann P. Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: Systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;103:10-21.
42. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, Yaniv I, Ash S, Stemmer SM, et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod*. 2016;31(4):750-62.
43. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):617-30.
44. Poirot C, Schubert B. [Fertility preservation in prepubertal children]. *Bull Cancer*. 2011;98(5):489-99.
45. Donnez J, Dolmans MM. Transplantation of ovarian tissue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(8):1188-97.
46. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-65.
47. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsepelidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod*. 2015;30(9):2107-9.
48. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1514-22.
49. Greze V, Brugnion F, Chambon F, Halle P, Canis M, Amiot C, et al. Highly sensitive assessment of neuroblastoma minimal residual disease in ovarian tissue using RT-qPCR-A strategy for improving the safety of fertility restoration. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(5).

50. Stoop D, De Vos M, Tournaye H, Devroey P. Fertility preservation utilizing controlled ovarian hyperstimulation and oocyte cryopreservation in a premenarcheal female with myelodysplastic syndrome. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1121-2.
51. Reichman DE, Davis OK, Zaninovic N, Rosenwaks Z, Goldschlag DE. Fertility preservation using controlled ovarian hyperstimulation and oocyte cryopreservation in a premenarcheal female with myelodysplastic syndrome. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1225-8.
52. Ata B, Shalom-Paz E, Chian RC, Tan SL. In vitro maturation of oocytes as a strategy for fertility preservation. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(4):775-86.
53. Prasath EB, Chan ML, Wong WH, Lim CJ, Tharmalingam MD, Hendricks M, et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod*. 2014;29(2):276-8.
54. Taskinen S, Urtane A, Fagerholm R, Lohi J, Taskinen M. Metachronous benign ovarian tumors are not uncommon in children. *J Pediatr Surg*. 2014;49(4):543-5.
55. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3440-50.

Groupe de travail

Coordonnateur **DURANTEAU** Lise (BCT),
BELKACEMI Yazid (HMN), **BOURDON** Mathilde (CCH), **CAPITO** Carmen (NCK),
CHABBERT-BUFFET Nathalie (TNN), **FRYDMAN** Nelly (ABC), **GRYNBERG** Michael (JVR),
LEVY Rachel (TNN), **PEIGNÉ** Maëliiss (BCH), **SERMONDADE** Nathalie (TNN),
TABONE Marie-Dominique (TRS)

Relecteurs

GT plateforme PF AP-HP

BATS Anne Sophie (HEGP), **DURDUX** Catherine (HEGP),
EUSTACHE Florence (JVR), **SANTELLI** Pietro (CCH).

Relecteurs externes

THOMAS-TEINTURIER Cécile (BCT), de **LAMBERT** Guénoyée (BCT)