



Fertilité

GONADES | TESTICULES | SPERMATOZOÏDES | OVAIRES | OVOCYTES
PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ | CHIMIOTHÉRAPIE | RADIOTHÉRAPIE



Qu'est-ce qui peut diminuer la fertilité après traitement d'un lymphome ?

- ✓ Soit l'altération de la fonction des gonades par la chimiothérapie (en particulier les drogues appelées alkylants) ou par la radiothérapie (au niveau du pelvis, des testicules, des ovaires) ou l'irradiation corporelle totale (pour certaines greffes de moëlle).
- ✓ Soit l'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire par la radiothérapie cérébrale qui fait rarement partie du traitement des lymphomes.

Quels sont les médicaments toxiques ?

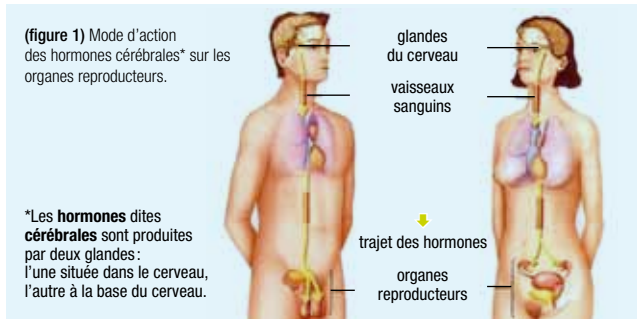
Tous les médicaments de chimiothérapie ne sont pas associés à un risque d'infertilité. Certaines catégories de médicaments sont sans conséquence sur les gonades, comme l'Adriamycine, la Vincristine, le VP16, le Cisplatine et Carboplatine.

Seules les catégories des « alkylants » : Cyclophosphamide (Endoxan), Ifosfamide (Holoxan), Procarbazine (Natalan), Melphalan (Alkeran) et Busulfan (Busilvex) et des « nitrosurées » : CCNU (Lomustine) et BCNU (Carmustine) comportent ce risque.

Le risque d'atteinte des gonades est proportionnel aux doses reçues, il augmente avec l'augmentation des doses totales reçues.

Les traitements utilisés pour guérir les lymphomes peuvent avoir des conséquences sur la fertilité.

La fertilité est directement liée à la fonction des gonades (ovaires chez la femme, testicules chez l'homme). Mais celles-ci sont sous la dépendance d'hormones sécrétées par l'hypophyse, les gonadotrophines FSH (follicule stimulating hormone) et LH (Luteinizing Hormone) qui vont permettre d'une part la synthèse des hormones sexuelles, testostérone chez l'homme et oestradiol chez la femme et la maturation des cellules germinales aboutissant à la production de spermatozoïdes chez l'homme et d'ovocytes chez la femme (figure 1). Il existe des différences fondamentales entre les gonades qui expliquent les différences observées entre les toxicités des traitements entre les 2 sexes :



Le testicule comporte deux unités fonctionnelles : les tubules séminifères qui produisent les spermatozoïdes et les cellules de Leydig qui sécrètent la testostérone, c'est-à-dire l'hormone mâle responsable des transformations au moment de la puberté puis de la virilité à l'âge adulte. Les cellules germinales se multiplient de façon permanente à partir de la puberté, ce qui explique qu'une atteinte de ces cellules est susceptible de se corriger au fil du temps.

L'ovaire n'a qu'une seule unité fonctionnelle : le follicule qui produit l'ovocyte tous les mois de la puberté à la ménopause et sécrète l'oestradiol ou hormone féminine et la progestérone qui sont la clé du cycle menstruel. Contrairement à l'homme, le stock de follicules ne se renouvelle pas, il est déterminé à la naissance et va décroître au fil du temps. À la puberté, les ovaires contiennent de 100 000 à 400 000 follicules, appelés « la réserve ovarienne ». Leur nombre décroît jusqu'à la ménopause qui survient entre 42 et 55 ans, en moyenne 51 ans.



Chez le garçon

Comment se manifeste l'atteinte testiculaire ?

La chimiothérapie peut avoir un effet sur la fertilité par la diminution du nombre de spermatozoïdes mais n'a pas d'effet sur la testostérone, la puberté est normale, ainsi que la virilité à l'âge adulte.

Aucun dosage hormonal sanguin ne préjuge parfaitement de la présence ou non de spermatozoïdes (FSH, inhibine B). Si ils sont normaux, la fonction testiculaire n'a pas été atteinte, mais si ils ne sont pas normaux, seul le spermogramme peut juger de la fertilité immédiate en comptant le nombre de spermatozoïdes et en regardant leur motilité. Une éjaculation normale représente entre 3 et 4 millilitres et contient environ 100 millions de spermatozoïdes par millilitre. Le taux de motilité des spermatozoïdes dans le sperme doit être d'au moins 50%.

En cas d'atteinte des cellules germinales par la chimiothérapie, on peut observer soit :

- l'azoospermie : absence complète de spermatozoïdes qui touche environ 2% des hommes sans traitement de chimiothérapie
- l'oligospermie : moins de 20 millions de spermatozoïdes / millilitre
- l'asthénospermie qui est un problème de mobilité sur plus de 40% des spermatozoïdes.

Il est important de savoir que, même en présence d'une de ces anomalies, il existe toujours un espoir d'amélioration au fil du temps grâce à la multiplication permanente des cellules germinales chez l'homme. Plus le temps passe après la chimiothérapie, plus le spermogramme va s'améliorer. Les résultats ne sont jamais définitifs. Par ailleurs, il existe beaucoup d'autres situations qui peuvent donner ces anomalies, telles que la fatigue, une fièvre, le stress du prélèvement etc... ce qui incite donc à répéter le spermogramme quelques années plus tard en cas d'anomalie.

Quels sont les risques de toxicité de la radiothérapie ?

L'irradiation directe des 2 testicules, soit en raison d'une atteinte testiculaire par le lymphome, soit par l'irradiation

corporelle totale avant certaines greffes de moëlle, entraîne une atteinte des cellules germinales identique à celle des chimiothérapies pour des doses au-dessus de 4 à 6 Gray. En cas de doses d'irradiation élevées plus de 20 Gray, qui sont exceptionnellement employées lors du traitement d'un lymphome, on peut observer une atteinte des cellules de Leydig qui sécrètent la testostérone, se manifestant par une puberté incomplète et la nécessité d'un traitement par Testostérone pour développer une virilité complète.

Comment préserver la fertilité chez le jeune homme ?

Avant la chimiothérapie, chez les adolescents pubères : par la congélation de sperme. Le recueil de sperme se fait au CECOS par une éjaculation après auto-masturbation par le jeune homme.

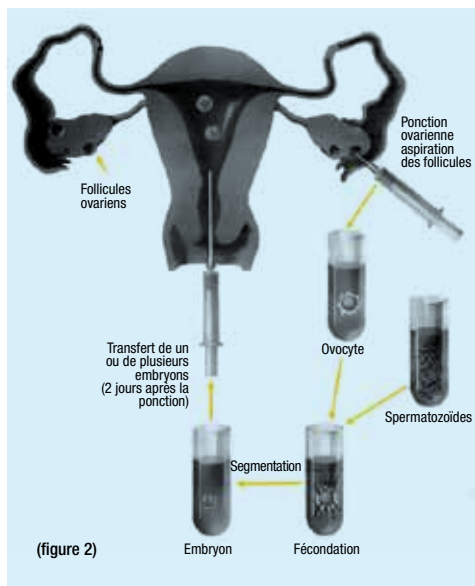
Chez les garçons non pubères par une biopsie testiculaire qui se fait sous anesthésie générale mais est une technique encore expérimentale.

En cas d'infertilité après la fin du traitement, il existe des techniques de procréation médicalement assistée qui permettent de concevoir un enfant, même avec très peu de spermatozoïdes dans le sperme. Et même si il n'y a pas de spermatozoïdes dans le sperme, il est parfois possible d'en retrouver lors d'une biopsie testiculaire chirurgicale pour les utiliser lors des techniques de procréation médicalement assistée.

La plus simple est l'insémination artificielle c'est-à-dire l'introduction à l'aide d'un cathéter des spermatozoïdes directement dans l'utérus.

La fécondation in vitro permet la rencontre des spermatozoïdes avec les ovocytes hors du corps de la femme, dans une éprouvette. Au préalable, il faut stimuler les ovaires de la femme et recueillir ses ovocytes par ponction. Lorsque l'embryon s'est formé dans l'éprouvette, le médecin l'injecte dans l'utérus par le col utérin (figure 2).

L'ICSI est une technique de fécondation in vitro modifiée qui permet l'injection directe du spermatozoïde dans l'ovocyte sous contrôle du microscope (figure 3). Elle permet donc des grossesses même avec très peu de spermatozoïdes.



Comment se manifeste l'atteinte ovarienne ?

Un arrêt des règles est habituel pendant la chimiothérapie, mais celles-ci reprennent le plus souvent dans l'année qui suit la fin de la chimiothérapie.

Par contre, quand l'ovaire est atteint, les 2 fonctions sont atteintes simultanément, avec une diminution du nombre ou une disparition complète des ovocytes entraînant une hypofertilité et une diminution de la fabrication des hormones responsable de cycles irréguliers. Si l'atteinte est sévère, il y a un arrêt total de la fabrication des hormones, il n'y a plus de règles, c'est la ménopause précoce ou insuffisance ovarienne. Une ménopause précoce est à priori définitive et est responsable de stérilité. Elle se manifeste par une absence ou un arrêt de la puberté, une absence de règles et une élévation de l'hormone FSH associée à une diminution de l'hormone AMH qui est un marqueur de la qualité de la «réserve ovarienne». Elle nécessite alors un traitement hormonal substitutif.

Quel est le risque d'avoir une insuffisance ovarienne après traitement d'un lymphome ?

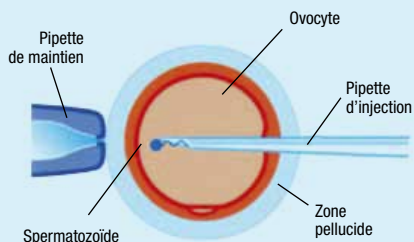
L'insuffisance ovarienne est fréquente après une chimiothérapie à hautes doses (en particulier après avoir reçu du Busulfan) ou une irradiation corporelle totale pour une transplantation médullaire. Par contre, elle est rare après une chimiothérapie standard (cures répétées), ne touchant que 6% des jeunes femmes. Elle survient alors le plus souvent après certains traitements de lymphome de Hodgkin ayant comporté à la fois des alkylants à doses élevées et une radiothérapie abdominale.

Lorsque ce risque d'insuffisance ovarienne est prévisible, le médecin en informe les familles pour leur proposer une méthode de préservation de la fertilité.

Comment préserver la fertilité chez la jeune fille ?

Lorsque la chimiothérapie programmée entraîne un risque élevé d'insuffisance ovarienne, le médecin propose une cryopréservation de cortex ovarien. Il s'agit de prélever un ovaire lors d'une intervention chirurgicale qui se fait par coelioscopie. L'ovaire prélevé sera congelé en petits fragments pour pouvoir être ensuite réimplanté des années plus tard, lorsque la patiente désirera une grossesse. Il s'agit d'une technique qui a fait beaucoup de progrès au cours des 10 dernières années et a déjà permis l'obtention de grossesses et la naissance d'enfants chez de jeunes adultes.

(figure 3) Fécondation avec micro-injection (ICSI)





Une association
de patients
pour les patients

En général les irradiations sont évitées chez les jeunes filles. Si cela est le cas, ce qui est très rare, une transposition des ovaires est proposée.

Quelle est la surveillance de la fonction ovarienne après le traitement ?

Dans la grande majorité des cas, après la fin du traitement du lymphome, les cycles reprennent en quelques mois et les filles impubères font une puberté normale. La fertilité est normale. Mais comme dans la population générale, il y a une baisse de la fertilité après 29 ans. La chimiothérapie reçue est responsable d'une diminution du nombre de follicules et il existe un risque de 2 à 8% de faire une ménopause précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 40 ans. Ce risque est plus élevé si la chimiothérapie est administrée après l'âge de 12 ans, comporte des doses élevées d'alkylants et est associée à une irradiation partielle des ovaires. C'est la raison pour laquelle un suivi endocrinien avec une estimation de la réserve ovarienne (dosages de FSH et AMH, échographie ovarienne avec comptage des follicules) doit être mis en place dès l'âge de 20 ans. Celui-ci permettra de dépister les jeunes femmes à risque de faire une ménopause précoce afin de leur conseiller de ne pas retarder trop longtemps leur projet de maternité.

Que sait-on de la fertilité après traitement d'un cancer dans l'enfance ?

Il existe une diminution de la fertilité qui est plus marquée chez les hommes, autour de 24% alors que cette diminution n'est que de 7% chez les femmes. Néanmoins, lorsque la jeune fille a reçu une irradiation abdomino-pelvienne, la diminution de la fertilité est plus marquée, de 23%. Mais ces études sont anciennes et rapportent le devenir de patients qui ont

reçu des traitements qui ne sont plus employés à l'heure actuelle. Les études actuelles nous laissent espérer que la fertilité sera moins atteinte avec les nouvelles thérapeutiques du lymphome. En 1982, seuls 35 % des enfants avec un lymphome abdominal guérissaient après un traitement durant 18 mois et comportant des doses d'alkylants élevées qui étaient associées à un risque de stérilité dans 80% des cas. Actuellement, ces garçons guérissent dans 90 % des cas avec un traitement court de 4 mois et un risque de stérilité très faible.

Qu'en est-il des grossesses après traitement et de la descendance des patients guéris ?

Les grossesses se déroulent normalement, sauf lorsque l'utérus a été irradié, ce qui est exceptionnel au cours du traitement d'un lymphome.

Il n'y a pas de risque pour les enfants futurs conçus après les traitements, ni d'augmentation des malformations congénitales, ni d'anomalies génétiques.



Écrit par :

Docteur Cécile Thomas-Teinturier
Service d'Endocrinologie Pédiatrique
Hôpital de Bicêtre

Septembre 2013

www.francelymphomespoir.fr
rubrique «infos lymphome»