HAL
open science

Fertilité et grossesses des jeunes femmes traitées par radiothérapie abdomino-pelvienne dans leur enfance

Hélène Sudour

To cite this version:

Hélène Sudour. Fertilité et grossesses des jeunes femmes traitées par radiothérapie abdomino-pelvienne dans leur enfance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01733666

HAL Id: hal-01733666

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733666v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2007

FACULTE DE MEDECINE
DE NANCY

THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

HELENE SUDOUR

Le 28 septembre 2007

FERTILITE ET GROSSESSES DES JEUNES FEMMES TRAITEES PAR RADIOTHERAPIE ABDOMINO-PELVIENNE DANS LEUR ENFANCE

Examinateurs de la thèse :

P. BORDIGONI	Professeur	Président
P. CHASTAGNER	Professeur	
M. KLEIN	Professeur	
V. BERNIER	Docteur en Médecine	Tuteur
C.CARRIE	Docteur en Médecine	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :	
du 1er Cycle :	**M. le Docteur François ALLA**
du 2ème Cycle :	**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**M. le Professeur Marc BRAUN**
de la Vie Facultaire :	**M. le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –
Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Anne KENNEL
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)
Docteur Jean PAYSANT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur P.Bordigoni
Professeur d'hématologie.

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions du soutien et de la disponibilité que vous nous avez témoigné tout au long de notre internat.

L'étendu de vos connaissances en hématologie et immunologie fait l'objet de notre plus grand respect.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance que nous désirons vous témoigner.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur P.Chastagner
Professeur d'Oncologie Pédiatrique.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et nous sommes sensibles aux encouragements que vous nous avez apportés non seulement pendant ce travail mais aussi tout au long de notre internat.

Nous avons bénéficié et apprécié la richesse de votre expérience.

Nous sommes touchés de la confiance, de l'intérêt et de la disponibilité que vous nous avez manifestés à maintes occasions.

Veuillez trouver ici l'expression de notre considération et notre gratitude.

A Notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur M. Klein
Professeur d'Endocrinologie.

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer à travers votre présence, l'importance de la collaboration entre la Pédiatrie et la Médecine d'Adulte pour le suivi au long cours des patients ayant été traités pour une tumeur pédiatrique.

Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur C. Carrie
Oncologue-Radiothérapeute.

Nous vous remercions vivement d'avoir accepter de juger ce travail.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour votre rigueur, votre sens clinique et votre humour.

Nous vous remercions de nous avoir enseigné, lors de notre stage dans votre service, les bases de la radiothérapie externe, son intérêt et son utilisation en Oncologie Pédiatrique et de nous avoir donné toujours de précieux conseils.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance qu'il nous donne l'occasion de vous témoigner.

A notre Juge,

Madame le Docteur V.Bernier
Oncologue-Radiothérapeute.

Nous vous remercions avec gratitude d'avoir accepté de diriger et de juger ce travail.

Nous sommes sensibles aux encouragements que vous nous avez apportés.

Nous admirons la richesse de vos connaissances et de votre expérience, et nous vous remercions de nous en avoir fait bénéficier.

Par ce travail, nous vous exprimons notre considération et notre gratitude.

A tous ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat

Monsieur le Professeur P.Monin, nous vous remercions pour vos précieux enseignements ; Nous avons apprécié de débuter notre internat dans votre service.

Monsieur le Professeur B.Leheup, nous vous remercions de nous avoir transmis votre savoir médical au cours de notre passage dans vos consultations. Celles-ci ont été pour nous riches d'enseignement.

Monsieur le Dr O.David, nous vous remercions de votre aide précieuse lors de nos débuts dans le monde de la pédiatrie.

Monsieur le Dr E.Raffo, nous avons apprécié vos connaissances et travailler avec vous.

Monsieur le Dr S.Le Tacon, nous avons beaucoup apprécié l'étendu de vos compétences, votre sens clinique, mais aussi votre sens de l'humour.

Madame le docteur S.Cavaret, nous vous remercions d'avoir partagé votre savoir médical. Nous n'avons pas oublié vos marques d'attention.

Monsieur le Dr E.Desandes, nous vous remercions pour votre disponibilité et votre si importante collaboration à notre thèse.

Madame le Dr L.Claude, nous avons énormément apprécié travailler avec vous tant pour vos enseignements que pour votre gentillesse.

Madame le Dr C. Schmitt, dont nous respectons beaucoup la compétence.

Monsieur le Dr L.Mansuy, nous vous estimons beaucoup et vous remercions pour votre précieux enseignement.

Madame le Dr L.Clément, que nous estimons beaucoup.

Madame le Dr A.Salmon, pour votre disponibilité, vos connaissances toujours partagées avec le sourire.

Mesdame les Docteurs F.Fouyssac et A. Contet, pour vos qualités professionnelles et humaines, avec toute notre amitié

A tous mes co-internes, car on a tous à apprendre les uns des autres.

Et

A notre Maître

Madame le Professeur D.Sommelet
Professeur d'Oncologie Pédiatrique.

Depuis que nous sommes enfant, nous sommes rempli d'admiration pour votre travail, vos connaissances, votre lutte permanente au sein de l'Oncologie Pédiatrique.

A mainte reprise vous avez su être présente pour nous, vous nous avez toujours témoigné une grande disponibilité dans diverses circonstances et vous nous avez souvent donné de précieux conseils. Nous vous en remercions.

Nous espérons que ce travail et nos travaux futurs seront à la hauteur de l'admiration et de la reconnaissance que nous vous portons.

A tout le personnel soignant, les infirmières et infirmiers, les auxilliaires… avec lesquels j'ai travaillé durant mon internat.

A toutes les secrétaires.

A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail,

A Madame Fernandes, que nous remercions vivement pour le temps qu'elle nous a consacré lors de la constitution du dossier CNIL nécessaire à notre travail.

Aux physiciens du CLB, qui m'ont aidé à la lecture des dosimétries

A ma grand-mère, que j'aime profondément et qui s'est tant occupé de moi petite m'aidant par son amour, sa patience, sa sagesse, ses conseils à devenir ce que je suis aujourd'hui

A ma maman, parcequ'elle a tout supporté de moi depuis que je suis née, mes colères, mes maux, mes coup de blues. Parcequ'elle m'aime sans compter. Parcequ'elle m'a donné la vie deux fois. Une maman c'est irremplaçable

A mon grand frère Thierry, le premier homme de ma vie et qui dans mon cœur garde toujours la même place privilégiée.

A ma tatie ; on a eu des coups de bec, mais finalement, il n'y a pas d'amour sans pots cassés et si tu as toujours été là pour moi, je serai toujours là pour toi.

A Emilie, ma petite cousine que j'apprécie énormément.

A Francine, qui a été et est plus pour nous qu'un médecin de famille.

A ma filleule, Cléa et à ses deux parents Jean-léo et Séverinne

A Clémence, ma grande amie d'enfance.

A Sandrine, ma meilleure amie avec qui je peux rire ou pleurer sans complexe et qui est toujours là pour moi quand j'ai besoin d'une confidente.

A mes amis rencontrés sur les bancs de la fac : Barthélémy et Luc et leurs épouses respectives Claire et Aline.

A Audrey, amie pour les parties de rigolades et soutien lors des dures moments du concours de l'internat.

A Romain, complice depuis le lycée

A mes amis rencontrés sur les chemins de la danse : Christophe et Caroline, Catherine, Yves, Jean-Pierre, Audrey …

A Audrey, Margueritte, Mary, plus que des collègues, des amies

A tous mes amis.

A Julien pour l'amour et la tendresse qu'il me donne dans ses paroles, son sourire, ses caresses.

Je dédie cette thèse,

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

I. Introduction ..... p 20
II. Les cancers de l'enfant et leurs traitements ..... p 22
1 / Les cancers de l'enfant : épidémiologie générale ..... p 23
2 / Epidémiologie des tumeurs abdominales et pelviennes ..... p 20
III. Le traitement des cancers de l'enfant : plusieurs armes efficaces mais toxiques ..... p 27
1 / La chirurgie ..... p 27
2 / La chimiothérapie ..... p 28
3 / Les biothérapies ..... p 28
4 / La thérapie cellulaire ..... p 29
5 / La radiothérapie ..... p 30
5.1 / Place de la radiothérapie dans le traitement des cancers de l'enfant ..... p 30
5.2 / Mécanisme d'action des radiations ionisantes ..... p 31
5.3 / Effets sur les tissus sains ..... p 34
IV. Physiologie de la reproduction et localisations irradiées à risque ..... p 35
1 / Le contrôle endocrinien de la fertilité ..... p 35
2 / Physiologie de l'utérus normal ..... p 37
3 / Localisations irradiées à risque de trouble de la fertilité ..... p 38
V. L'étude : A propos de 84 cas ..... p 39
1 / Objectifs de l'étude et questions soulevées ..... p 39
2 / Méthodes et patientes ..... p 40
2.1 / Détermination de la population cible ..... p 40
2.2 / RT : appareils de traitement utilisés ..... p 42
2.3 / Dosimétrie et estimation des doses reçues ..... p 42
2.4 / Analyse statistique ..... p 44
3 / Résultats ..... p 45
VI. revue de la littérature : La fertilité après radiothérapie abdomino-pelvienne ..... p 50
1 / Effets sur les ovaires ..... p 50
2 / Effets sur l'utérus ..... p 53
3 / Conséquences sur la procréation et le devenir des grossesses ..... p 55
VII. Discussion ..... p 58
1 / Limites de l'étude ..... p 58
2 / Synthèse des données de l'étude et de la littérature ..... p 58
3 / Ouverture ..... p 60
3.1 / préservation de la fertilité ..... p 60
3.1.A / Pratiques établies ..... p 60
3.1.B / Pratiques expérimentales ..... p 63
3.1.C / Cadre légal et indications ..... p 67
3.2 / Cancer et qualité de vie ..... p 70
VIII. Conclusion ..... p 73
IX. Références ..... p 75
X. Annexes ..... p 80

LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES

1 / Figure n° 1 et 2 : mécanismes d'action des radiations ionisantes (p 81 – 83)

2 / Figure n° 3 : l'axe hypothalamo hypophyso ovarien (p 84)

3 / Figure n° 4 : illustrant la variation des doses stérilisantes en fonction de l'âge (p 85)

4 / Schémas de différents outils avec lesquels nous avons travaillé pour récupérer les données de dosimétrie. On constate l'évolution au cours du temps avec des outils de plus en plus modernes et performants (p 86 - 88)

5 / Représentations sous formes de calques projetés sur un schéma d'anatomie où sont représentés les ovaires et l'utérus des champ d'irradiation abdomino ± pelvien réalisé lors du traitement des patientes considérées dans l'étude (p 90 – 94)

6 / Modèle utilisé pour l'estimation des doses reçues par les ovaires et l'utérus (p 97 – 99)

7 / Fiche de recueil (p 100)

8 / Lettre d'information et questionnaire envoyé aux patientes (p 102)

9 / tableaux des résultats (p 104 – 105)

I. INTRODUCTION

Les cancers de l'enfant sont des affections rares. En France, il y a environ 2000 nouveaux cas par an chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Leur traitement est devenu durant les deux dernières décennies de plus en plus performant avec un taux de guérison moyen de 75%. Ainsi, il a été estimé qu'en 2010, un adulte sur 715 aura été traité pour un cancer durant son enfance [1].

Les protocoles thérapeutiques des cancers de l'enfant associent de façon variable chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et, à une moindre fréquence, greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces divers traitements, seuls ou en association, permettent d'obtenir fréquemment la guérison mais souvent encore au prix de séquelles qui altèrent la qualité de vie de l'enfant devenu adulte.

La radiothérapie, modalité thérapeutique hautement efficace pour de nombreux types tumoraux en pédiatrie est notamment source d'effets secondaires encore mal maîtrisés. Ainsi, sont observés en fonction des organes ayant été irradiés des troubles de la croissance, des troubles endocriniens (hypothyroïdie, hypogonadisme), des séquelles pulmonaires (fibrose), cardiaques (myopathies), ophtalmologiques (cataracte) et des désordres neuropsychologiques. Par ailleurs, un second cancer au niveau des sites irradiés peut également survenir.

Les conséquences sur la fertilité n'apparaissent évidentes qu'au moment de la puberté. Subfertilité et infertilité sont responsables d'un impact psychologique particulièrement péjoratif au moment de l'entrée dans la vie d'adulte et de couple. Il peut ainsi être douloureux pour les patientes d'accepter l'impossibilité d'être mère du fait des traitements reçus, car la maternité est une des étapes majeures de la vie affective d'une femme.

Deux types d'irradiation atteignent les organes de la reproduction féminine (ovaires et utérus), la radiothérapie abdomino-pelvienne et l'irradiation corporelle totale (ICT) qui peuvent donc affecter les capacités de reproduction des jeunes filles. Le recours à ce type d'irradiation concerne principalement le traitement des hémopathies malignes (lymphomes de Hodgkin, leucémie nécessitant une greffe de CSH), des tumeurs des tissus mous ou osseux pelviens, des tumeurs gonadiques, des néphroblastomes et des neuroblastomes abdomino-pelviens.

Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur l'irradiation abdomino-pelvienne chez des filles durant leur enfance ou adolescence. Les effets de ce type d'irradiation sur la fertilité et le devenir d'éventuelles grossesses seront discutés. A la suite de l'analyse rétrospective d'une série de 84 patientes traitées dans 2 centres de radiothérapie français et la revue de la littérature, nous tenterons de dégager les facteurs liés aux patientes ou à l'irradiation risquant d'altérer la fertilité. L'objectif de ce travail est donc d'identifier quelles patientes sont particulièrement à risque de trouble de la fertilité et de grossesses pathologiques et quelles thérapeutiques préventives et curatives peuvent permettre de réduire ce risque et protéger ou restaurer la fertilité.

II. LES CANCERS DE L'ENFANT ET LEUR TRAITEMENT

II.1 /LES CANCERS DE L'ENFANT : EPIDEMIOLOGIE GENERALE

Les cancers de l'enfant représentent environ 1% de l'ensemble des cancers. Leur incidence est faible : 137 nouveaux cas par million d'enfants âgés de moins de 15 ans en France [2] L'incidence reste globalement stable avec le temps depuis les années 80. Mille quatre cents nouveaux cas chez les enfants âgés de moins de 15 ans et 2000 si on considère les adolescents de 15 à 18 ans sont diagnostiqués tous les ans en France. Ainsi, environ un enfant sur 500 est susceptible de développer un cancer avant l'âge de 15 ans. Les cancers restent la première cause de mortalité par maladie chez les enfants âgés de 1 à 14 ans. Néanmoins, le taux de mortalité par cancer a considérablement diminué depuis 1960, avec une baisse observée pour tous les types tumoraux. L'amélioration à la fois des traitements curatifs intégrés dans des essais thérapeutiques et des traitements de support est à l'origine de ces résultats. Soixante quinze à quatre vingt pourcent des enfants ayant eu un cancer sont en vie 5 ans après le diagnostic [3]. La notion d'index thérapeutique, c'est-à-dire l'efficacité pondérée par la toxicité, est primordiale chez des patients dont l'âge moyen est de 8 ans et qui pourraient donc avoir une espérance de vie de plus de 70 ans.

II.2/ EPIDEMIOLOGIE DES TUMEURS ABDOMINO-PELVIENNES

Divers cancers peuvent être rencontrés chez l'enfant au niveau de l'abdomen et/ou du pelvis : néphroblastome, neuroblastome, hépatoblastome, localisation hépato-splénique et ganglionnaire d'une leucémie ou d'un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, sarcome des tissus mous, sarcomes osseux, tumeurs germinales malignes. La radiothérapie abdomino-pelvienne est utilisée pour le traitement de certains d'entre eux.

Chez les filles âgées de moins de 5 ans au diagnostic, les néphroblastomes et les neuroblastomes sont les tumeurs les plus fréquentes :

- **Les néphroblastomes** ou tumeur de Wilms, représentent environ 6% des cancers de l'enfant en France, soit 1 cas pour 10 000 naissances, avec une légère prédominance féminine. C'est le principal type histologique rencontré au niveau du rein. Le mode de découverte le plus fréquent est la perception par les parents d'une masse abdominale dure non douloureuse chez un enfant en bon état général. Quatre stades d'extension tumorale sont définis par la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) en fonction de l'existence ou non d'une extension loco-régionale en dehors du rein et/ou d'une dissémination métastatique. L'histologie a une forte valeur pronostique. Le néphroblastome est une des tumeurs malignes les plus radiosensibles, mais, au fur est à mesure des protocoles, les indications de radiothérapie, compte tenu des séquelles, se sont progressivement réduites aux stades les plus avancés localement et/ou aux tumeurs d'histologie défavorables, soit environ 30% des cas. La dose d'irradiation est fonction du stade et le volume irradié varie d'une loge rénale à la cavité abdominopelvienne dans sa totalité (en cas de rupture tumorale intra-péritonéale). Le taux de guérison actuellement est de l'ordre de 90% pour les stades localisés et de 75% pour les formes métastatiques.
- **Les neuroblastomes** représentent environ 10% des cancers de l'enfant en France. C'est la première tumeur maligne solide de l'enfant âgé de moins de 5 ans. Leur localisation est variable mais la plus fréquente est abdominale, en général au niveau d'une glande

surrénale, ou de part et d'autre de la colonne vertébrale, le long de la chaîne des ganglions du système nerveux « sympathique ». La présentation clinique est variable, en rapport avec la localisation tumorale primitive (douleurs abdominales, troubles neurologiques secondaires à une compression médullaire par une tumeur en sablier) ou avec des métastases (douleurs osseuses, fièvre, fatigue inhabituelle...). Le traitement est codifié, selon des protocoles, en fonction de l'âge de l'enfant, du stade, de l'opérabilité, des données cytogénétiques à fortes valeurs pronostiques (amplification de N-myc essentiellement). Il associe diversement polychimiothérapie, chirurgie, radiothérapie et thérapie cellulaire. La dose de radiothérapie est de 21Gy en général. Elle est utilisée en cas de résidu tumoral macroscopique, de stade III ou IV et/ou d'amplification de N-myc, soit environ pour 50% des enfants. Le taux de guérison est très variable, de 90% pour les neuroblastomes localisés sans amplification de N-myc à moins de 30 % pour les formes disséminés des enfants de plus de un an.

Chez les enfants plus âgés et surtout les adolescentes, les pathologies retrouvées sont les localisations ganglionnaires de maladie de Hodgkin, les tumeurs d'Ewing osseuses, les sarcomes des tissus mous et quelques tumeurs germinales ovariennes :

- **Le lymphome de Hodgkin** est une tumeur maligne du tissu lymphoïde rare chez l'enfant, représentant 5 à 10% de l'ensemble des cas. Il existe une légère prédominance masculine (sexe ratio de 1,5 en moyenne). Le plus souvent, elle est découverte devant la palpation de volumineuses adénopathies superficielles, essentiellement localisées au niveau du cou. Il peut exister une hépato et/ou splénomégalie ainsi que des signes généraux (prurit, amaigrissement, fièvre). C'est le scanner thoraco-abdomino-pelvien, complété d'un PETscan qui permet de découvrir les localisations ganglionnaires profondes. Le traitement associe une polychimiothérapie et une radiothérapie des sites ganglionnaires initialement envahis. Au niveau abdomino-pelvien, il peut être réalisé une irradiation splénique et des chaînes ganglionnaires lombo-aortiques, inguinales ou iliaques. Actuellement, 100% des enfants sont irradiés. La dose administrée est fonction de la réponse à la chimiothérapie. Le plus

souvent, elle peut être limitée à 20Gy. Chez l'enfant, la survie sans récidive est supérieure à 90% pour les stades localisés et de l'ordre de 65% pour les stades métastatiques.

- **Le sarcome d'Ewing** est la deuxième tumeur maligne osseuse la plus fréquente chez l'enfant. Tumeur rare, on observe 2 à 3 nouveaux cas/an/1 000 000 d'enfants de moins de 15 ans. Survenant à tout âge, elle présente un pic d'incidence entre 10 et 15 ans (60% des cas). Elle est le plus souvent localisée au niveau des os plats et en particulier l'os iliaque (25% des cas). Le mode de découverte le plus fréquent est l'apparition d'une douleur lancinante d'un membre d'intensité croissante, allant jusqu'à réveiller l'enfant ou l'adolescent la nuit. Il s'agit d'une tumeur chimio et radiosensible. La radiothérapie fait le plus souvent partie du traitement local des tumeurs d'Ewing, seule ou en complément de la chirurgie. L'indication est fonction de la qualité de l'exérèse et de la réponse à la chimiothérapie (pourcentage de cellules tumorales viables sur la pièce opératoire après chimiothérapie première), soit dans 90% des cas. La dose varie de 44 à 60 Gy. L'étendue du champ d'irradiation est fonction du volume tumoral initial et de son extension dans les parties molles, La survie est de l'ordre de 60-65% pour les formes localisées et de 30% pour les formes métastatiques.

- **Les sarcomes des tissus mous** (**STM**) sont rares, représentant environ 5% des tumeurs malignes de l'enfant. Soixante à quatre-vingt % sont des **rhabdomyosarcomes** (**RMS**) qui surviennent majoritairement pendant la première décennie avec une légère prédominance masculine. Le RMS se développant à partir d'une cellule mésenchymateuse peut atteindre n'importe quelle partie de l'organisme, entre autre le tractus génito-urinaire. La présentation varie en fonction du site. Le RMS est une tumeur chimio et radiosensible. La radiothérapie se conjugue à la chirurgie pour obtenir le meilleur traitement local indispensable à la guérison. L'attitude européenne est de chercher à diminuer l'intensité du traitement local en utilisant au maximum l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante. La radiothérapie a une place de choix pour les localisations non accessibles à une chirurgie non mutilante, ce qui peut être le cas pour une localisation pelvienne étendue. Elle est également utilisée pour les formes métastatiques et les tumeurs d'histologie défavorable. Les doses de radiothérapie

varient de 45 à 50 Gy et le volume inclue les résidus visibles, plus une marge de 2 à 3 centimètres. Le taux de guérison varie de moins de 20% pour les formes métastatiques à 90% pour les formes localisées des groupes à faible risque.

- **Les tumeurs germinales malignes** (**TGM**) représentent environ 3% des cancers de l'enfant. Il existe 2 pics : Avant 3 ans et autour de 12 ans. Le premier pic est essentiellement constitué de tumeurs sacro-coccygiennes, le deuxième par des tumeurs des gonades. D'autres localisations peuvent être observées (médiastin, cou, cerveau) et la présentation clinique est fonction de la localisation. Pour les localisations aux ovaires, les jeunes filles se plaignent de douleurs abdominales, constipation et troubles urinaires et constatent une augmentation du volume de l'abdomen. Le traitement est fonction du type histologique, de la localisation, de l'extension initiale et du stade post-opératoire. La radiothérapie n'est utilisée que pour les TGM non sécrétantes localisées, en général à la dose de 20Gy. Le taux de guérison est de l'ordre de 90%.

III / LE TRAITEMENT DES CANCERS DE L'ENFANT : PLUSIEURS ARMES THERAPEUTIQUES EFFICACES MAIS TOXIQUES

Les traitements curatifs des cancers associent de façon variable en fonction de l'âge, du type tumoral, de l'extension de la maladie et de la réponse à la première ligne de traitement, plusieurs types de thérapeutique : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et plus récemment l'immunothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

III.1 / LA CHIRURGIE

Quand elle est possible, elle a pour but de réaliser l'exérèse d'un maximum de tissu tumoral. Elle a un rôle diagnostique car elle permet l'analyse du tissu néoplasique pour préciser le type tumoral et apporter des éléments pronostiques, comme la recherche de l'amplification du gêne N-myc dans le neuroblastome, grâce à l'apport de la biologie moléculaire. Elle participe également à la détermination du stade de la maladie. L'ensemble de ces informations guide les décisions thérapeutiques ultérieures. Elle a un rôle thérapeutique en permettant l'exérèse d'un grand nombre de cellules tumorales. Elle participe à la guérison mais rarement seule ; seulement 5% des tumeurs solides de l'enfant sont traités par chirurgie seule. Elle peut être source de séquelles esthétiques lorsque des exérèses larges sont pratiquées, ou fonctionnelles lorsqu'un organe avoisinant la tumeur doit être sacrifié compte tenu d'une infiltration trop importante par la tumeur.

III.2 / LA CHIMIOTHERAPIE

Principale thérapeutique médicamenteuse, elle est utilisée dans 85% des cas. Les protocoles utilisés en pédiatrie comportent généralement plusieurs types de médicaments anti-cancéreux de mécanisme d'action différent et agissant de façon synergique. Administrée par voie systémique, son but est d'obtenir la destruction d'un maximum de cellules malignes où qu'elles soient dans l'organisme. La chimiothérapie vise la maladie disséminée et prévient ou agit sur les métastases. Le problème majeur de ce traitement est sa non spécificité : la chimiothérapie détruit les cellules qui se renouvellent le plus rapidement comme les cellules cancéreuses, mais également les cellules normales à renouvellement rapide comme les cellules souches hématopoïétiques, des muqueuses, des cheveux. Certaines classes de médicaments sont par ailleurs toxiques pour un type de tissu ou d'organe particulier : les sels de platines pour le rein, les anthracyclines pour le coeur, les alkylants pour les gonades, les nitrosourées pour les poumons. Malgré ces toxicités, c'est depuis son utilisation en 1970 que le pronostic des cancers de l'enfant s'est considérablement amélioré et elle reste l'arme thérapeutique dominante.

III.3 / LES BIOTHERAPIES

Ce type de traitement est encore peu utilisé chez l'enfant. Le principe est d'administrer des substances capables d'agir sur des mécanismes à l'origine des cancers et donc de mieux cibler le traitement. De nombreuses molécules sont en cours d'élaboration et leur efficacité et toxicité sont actuellement à l'étude.

III.4 /LA THERAPIE CELLULAIRE

Elle consiste à administrer des cellules souches hématopoïétiques totipotentes. Il existe deux types de greffe : auto et allogreffe. Schématiquement, le principe de l'autogreffe est d'administrer pour une tumeur extra médullaire une très haute dose de chimiothérapie dont la toxicité au niveau de la moelle osseuse est telle qu'il faut réinjecter à l'enfant ses propres cellules souches préalablement prélevées. Celles-ci vont migrer spontanément dans la moelle pour initier une régénération cellulaire et permettre une sortie d'aplasie dans des délais relativement courts de 2 à 4 semaines. L'autogreffe correspond donc à une réanimation hématopoïétique après une intensification de la chimiothérapie pour des enfants atteints de cancer sans atteinte médullaire, le traitement curatif étant la chimiothérapie à haute dose.

A l'opposé, l'allogreffe est une intensification thérapeutique ayant pour but de détruire les cellules cancéreuses résiduelles du receveur. Elle consiste en un conditionnement par chimio et plus ou moins radiothérapie qui crée un état de dépression immunitaire suffisant pour que l'organisme de l'enfant ne rejette pas les cellules étrangères du donneur qui lui sont ensuite injectées. Le traitement correspond ici aux cellules immunitaires du donneur qui ne reconnaissent pas et potentiellement détruisent les cellules tumorales résiduelles. La thérapie cellulaire est réservée aux malades les plus sévèrement atteints (mauvais pronostic initial, absence de rémission complète avec les traitements standards, rechute). Elle est, compte tenu de la lourdeur des traitements, potentiellement source de nombreuses séquelles à long terme, digestives, cardiaques, osseuses, endocriniennes...Et sa principale complication est la GvH chronique qui peut atteindre de nombreux systèmes et viscères de l'organisme. Celle-ci peut ainsi être source de symptômes invalidants (diarrhée chronique et malabsorption, érythème et sclérose cutanée...), voire d'atteinte organique grave (insuffisance hépatique, aplasie médullaire...). Ses traitements peuvent par ailleurs être également non dénués d'effets secondaires sévères, notamment la corticothérapie au long cours génère divers troubles endocriniens et osseux.

III.5 / LA RADIOTHERAPIE

La radiothérapie est une technique thérapeutique utilisant les rayonnements ionisants pour détruire une tumeur tout en préservant, au maximum, les tissus avoisinants. La partie suivante est consacrée à cette thérapeutique.

III.5.1/ PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS DE L'ENFANT

La radiothérapie est une modalité hautement efficace pour de nombreux cancers de l'enfant. Seule, elle est utilisée dans environ 5% des cas. Associée à une autre modalité thérapeutique, elle est utilisée pour 30% des traitements. Ainsi environ un tiers des enfants atteints de cancer reçoivent une irradiation en tant que traitement local du cancer, associée ou non à la chirurgie. Elle peut être réalisée de façon focalisée sur le lit tumoral et éventuellement sur des métastases. Elle participe alors à la destruction tumorale, en règle générale en complément d'une chimiothérapie première. Elle peut également être réalisée comme conditionnement d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, il s'agit alors d'une irradiation corporelle totale (ICT) qui participe à détruire les cellules de la moelle du malade pour permettre la prise de greffe sans rejet du greffon.

III.5.2 / MECANISMES D'ACTION DES RADIATIONS IONISANTES

Les radiations ionisantes sont des rayonnements constitués par des flux de particules en mouvement, de natures et de vitesses variées, capables de créer des ions dans la matière qu'ils traversent. Deux types de radiations ionisantes sont utilisés en radiothérapie : celles produites par désintégration des atomes radioactifs naturels ou artificiels (électrons et photons gamma) et celles produites par des accélérateurs de particules (photons X et électrons surtout). Les effets biologiques observés sur les tissus sont l'aboutissement d'une chaîne de phénomènes déclenchés par le passage du rayonnement : il y a d'abord une étape de modifications physiques qui entraînent des perturbations physico-chimiques, puis chimiques, pour aboutir enfin à un effet biologique.

→ **L'étape physique** : elle correspond à la création d'ionisations et d'excitations consécutive à l'interaction des particules ionisantes avec des particules du milieu au voisinage de leur trajectoire. Des électrons secondaires sont ainsi créés. (cf figure n° 1 – annexe 1)

→ **L'étape physico-chimique** : elle correspond à la création de lésions dans la structure de la molécule d'ADN directement par les électrons secondaires ou surtout indirectement par les radicaux libres produits par la radiolyse de l'eau, qui constitue plus de 80% d'un organisme humain. Les lésions d'ADN ainsi créées sont des lésions des bases et des sucres, des lésions de pontage ou surtout des ruptures mono ou bicaténaires.

→ **L'action sur la cellule** : des lésions d'ADN s'accumulent alors dans les cellules aboutissant à leur mort. Il existe différents types de lésions :

- des lésions létales irréparables, touchant des fonctions vitales pour la cellule et la mort cellulaire est alors immédiate ou, plus souvent, différée (la cellule cesse de se diviser après plusieurs mitoses induisant sa mort par perte de prolifération). Ce phénomène de mort différée explique le délai constant entre l'irradiation et la régression du volume tumoral.
- des lésions sublétales qui individuellement sont réparables mais en s'accumulant conduisent à la mort cellulaire.
- des lésions potentiellement létales (elles ne sont létales que si la mort cellulaire survient rapidement).

La mort cellulaire peut, suite à ces lésions, avoir lieu par un mécanisme passif de nécrose (la cellule meurt pendant la mitose en tentant de se diviser, alors que des lésions chromosomiques majeures sont non réparées), ou actif d'apoptose (la détection des lésions de l'ADN aboutit à l'activation de la protéine régulatrice du cycle cellulaire p53 qui induit alors, si les lésions sont trop importantes, la mort cellulaire par apoptose alors qu' habituellement elle bloque le cycle cellulaire pour permettre la réparation).

→ **Notion de phase dépendance** : Le cycle de division cellulaire se caractérise par 4 phases qui sont les phases G1 de contrôle de l'entrée en prolifération, S de synthèse et de réplication de l'ADN, G2 d'inactivité apparente et M de division cellulaire par mitose. La radiosensibilité d'une cellule varie selon les phases du cycle. Les phases les plus sensibles sont les phases G2 et M car ce sont les phases où les enzymes de réparation de l'ADN sont les moins actives. La phase la plus résistante est la phase S.

→ **Conséquences sur les tissus** : les conséquences de l'irradiation sur les tissus sont donc différentes selon la population cellulaire qui les composent. Les effets sont donc plus marqués sur une population cellulaire en croissance comme c'est le cas pour les tissus tumoraux.

→ **Facteurs influençant l'effet biologique des radiations ionisantes**

Plusieurs paramètres peuvent modifier l'action des radiations ionisantes sur les tissus :

- la radiosensibilité intrinsèque : l'évolution de la population cellulaire après une irradiation unique est la résultante de la disparition des cellules tuées et de la multiplication des cellules survivantes. Ainsi les tissus à faible capacité de réparation voient leur population cellulaire diminuer plus fortement, ils sont radiosensibles. C'est le cas de la plupart des tumeurs et des tissus sains à réponse précoce. Au contraire les tissus à forte capacité de réparation sont radiorésistants. C'est le cas des tissus sains à réponse tardive.

- le facteur temps : toute irradiation se définit par trois paramètres : le fractionnement qui est le nombre de fractions réalisées, l'étalement qui correspond au nombre de jours écoulés entre la première et la dernière fraction et la dose totale en Gy.

* Le fractionnement avec un intervalle de plusieurs heures entre 2 séances permet aux tissus à forte capacité de réparation de rétablir sa population cellulaire avant la fraction suivante. Il a donc un effet protecteur pour les tissus sains à réponse tardive.

* L'étalement affecte plus les tissus à renouvellement rapide (tissus tumoraux). De fait la réduction du délai entre la première et la dernière séance d'irradiation permet de réduire les effets de la repopulation cellulaire.

- La dose totale qui peut permettre le contrôle tumoral est à déterminer en fonction du type histologique (certains sont plus radiosensibles que d'autres), du volume tumoral (plus il est important, plus la stérilisation de la tumeur nécessite une dose importante) et de l'importance de la repopulation cellulaire. Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'elle influe de manière très sensible sur la survenue des complications au niveau des tissus sains avoisinants.

Une fois ces éléments connus, les caractéristiques de l'irradiation réalisée pour traiter les cancers de l'enfant (dose, fractionnement, étalement, type de radiations ionisantes, configuration des faisceaux d'irradiation) sont choisies pour obtenir un effet différentiel maximum. C'est ce que l'on appelle l'index thérapeutique. Il consiste à essayer de détruire une tumeur tout en respectant au maximum les tissus sains. La radiothérapie externe conformationnelle est une technique de plus en plus utilisée pour les cancers de l'enfant car elle permet d'augmenter cet index thérapeutique en affinant la précision du volume à irradier à l'aide de l'informatique. Cette précision permet d'augmenter la dose reçue par la tumeur sans augmenter la dose reçue par les tissus voisins. Le contrôle local de la tumeur est donc meilleur alors que la morbidité associée est moindre. De même, la radiothérapie conformationelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une modalité en cours d'évaluation.

III.5.3 / EFFETS SUR LES TISSUS SAINS

Les effets secondaires d'une irradiation ne concernent que les organes inclus ou à la frontière du champ d'irradiation. On distingue :

- les réactions précoces, qui apparaissent en cours de traitement ou dans les semaines suivant l'irradiation. Secondaires à une perte cellulaire importante dans les tissus à renouvellement rapide, elles régressent complètement.
- les réactions tardives qui apparaissent ou persistent plus de trois mois après le début du traitement. Elles sont le fait des tissus à renouvellement lent et sont peu réversibles, faisant intervenir une reconstitution incomplète des cellules souches et des perturbations de la vascularisation.

Ce sont ces réactions tardives qui expliquent les séquelles observées après irradiation au niveau des différents organes selon le site de l'irradiation.

La figure n°2 (annexe 1) résume clairement les séquences successives induites par les radiations ionisantes.

Dans notre étude nous allons nous intéresser à un type particulier de séquelles post radiothérapie : l'atteinte des organes périphériques de la reproduction chez la fille après irradiation abdomino-pelvienne et les conséquences en matière de fertilité et de grossesse ultérieurement. Pour aborder ce sujet, nous allons brièvement rappeler la physiologie de la fertilité féminine ce qui éclairera la physiopathologie de l'atteinte secondaire à une radiothérapie et ciblera les localisations irradiées à risque de trouble de la fertilité.

IV PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET LOCALISATIONS IRRADIEES A RISQUE

[Gougeon A. Encycl Med Chir, Gynécologie 1998 / Marieb E.N., Anatomie et physiologie humaine 1993][4]

On définit la fertilité comme « l'aptitude à concevoir un enfant ». Cela sous entend une possibilité de fécondabilité en tant que « probabilité de conception au cours d'un cycle menstruel » puis la possibilité d'une bonne nidation et le développement du fœtus au sein de l'utérus gravide. Pour réunir ces 2 conditions, l'axe hypothalamo hypophyso ovarien doit fonctionner normalement et l'utérus doit pouvoir se développer en réponse aux hormones sexuelles produites au cours du cycle puis suite à la fécondation. Nous allons rappeler la physiologie de ces deux éléments clés de la fertilité.

IV.1 / LE CONTROLE ENDOCRINIEN DE LA FERTILITE :

→ **L'axe Hypothalamo Hypophyso Ovarien (HHO) avant la puberté** (figure n° 3 - annexe 2) : Avant la puberté, il existe deux périodes où l'axe est activé :

- La première est contemporaine de la différenciation sexuelle et survient donc chez le fœtus (milieu de la gestation). Les taux sanguins de LH et FSH sont élevés et au sein des ovaires de nombreux follicules se développent. A la naissance, chaque ovaire contient entre 266000 et 472000 follicules : c'est la réserve initiale et définitive de follicules ovariens.
- La deuxième période correspond à la crise génitale dans les premiers mois de vie.

Après la première année de vie, la période pré pubère s'installe alors et l'axe est au repos. Pendant cette période, les ovaires augmentent de volume et produisent de faibles quantités d'oestrogènes qui inhibent l'axe HHO par rétrocontrôle négatif. Par ailleurs, des follicules de la réserve entrent perpétuellement en croissance selon des mécanismes encore mal connus. Ils se développent à des stades peu évolués et involuent en atrésie. Cette atrésie indépendante du cycle menstruel diminue progressivement la réserve folliculaire initiale.

→ **L'axe au moment de la puberté** : Le premier événement qui initie la puberté est une augmentation progressive de la sécrétion de la gonadolibérine LHRH par l'hypothalamus (suite à une perte de sensibilité à l'effet inhibiteur des oestrogénes périphériques produits pendant toute l'enfance). La LHRH stimule alors la secrétion des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH. Ce sont ces 2 hormones qui agissent sur les ovaires via des récepteurs spécifiques. La sécrétion de LHRH devient plus forte et pulsatile stimulant de plus en plus la sécrétion de LH et FSH, mais pendant encore 3 à 4 ans la fillette n'ovule pas. A un moment, le cycle de sécrétion adulte est atteint, c'est le moment de la ménarche. Les années normales de reproduction de la femme sont ensuite marquées par le cycle menstruel caractérisé par des secrétions variables d'hormones femelles et leurs effets sur les ovaires selon un cycle répétitif. Si les premiers cycles sont anovulatoires, ils deviennent plus réguliers et tous ovulatoires (avec une phase lutéale constante de 14 jours) sous un délai de 2 à 3 ans.

→ **Après la puberté** : Ces cycles régis par les interactions hormonales (LHRH, LH, FSH, oestrogénes et progestérone) correspondent tous à la croissance d'un follicule ovarien maturant en ovocyte fécondable. Ils se répètent jusqu'à la ménopause où le nombre de follicules primordiaux résiduels est faible. Il apparaît alors une accélération de l'épuisement de la réserve et l'effectif tombe en dessous de 100. Les derniers follicules sont incapables de secréter suffisamment d'oestrogènes et l'ovulation cesse.

Ainsi, c'est dans la période s'étendant entre l'apparition des cycles ovariens ovulatoires (fin de la puberté) et l'entrée en ménopause que le fonctionnement normal de l'axe HHO autorise la réalisation d'une grossesse : c'est la fenêtre de fertilité.

IV.2 / PHYSIOLOGIE DE L'UTERUS NORMAL

L'utérus est un organe creux aux parois épaisses situé dans le bassin entre le rectum et la base de la vessie. Il est destiné à accueillir, retenir et nourrir l'ovule fécondé. Pour r répondre à cette fonction, il est nécessaire que la cavité utérine grossisse suffisamment. Cette croissance a lieu pendant toute l'enfance et l'adolescence pour arriver à une taille adulte soit environ la grosseur d'une poire. Il faut également que l'augmentation du volume utérin au cours de la grossesse soit possible (en fin de grossesse, il occupe la totalité de la cavité pelvienne et une majeure partie de la cavité abdominale). Cette croissance remarquable est sous la dépendance d'une bonne qualité de la paroi du myométre (bonne distensibilité et résistance) et d'une bonne vascularisation. Enfin, l'élément majeur pour une grossesse est la qualité de l'endomètre où va s'accrocher le jeune embryon. Avant la puberté, l'endomètre est constitué d'une couche d'épithélium glandulaire sans signe de prolifération ni de sécrétion. Après mise en route de l'axe HHO, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques cycliques caractérisées par une croissance, une différenciation sécrétoire et, en l'absence de fécondation, une menstruation puis régénération. Ces modifications cycliques ont pour objectif de créer un environnement adéquat à la nidation. Ce cycle menstruel est sous la dépendance des secrétions hormonales et donc de l'intégrité de l'axe HHO.

IV.3 / LOCALISATIONS IRRADIEES A RISQUE DE TROUBLE DE LA FERTILITE

L'atteinte d'un des éléments de l'axe HHO et /ou de l'utérus peut donc compromettre la fertilité des jeunes femmes.

Les irradiations à risque sont celles incluant dans leur champ un ou plusieurs des éléments impliqués soit :

- l'irradiation cérébrale atteignant l'hypothalamus et/ou l'hypophyse.
- l'irradiation de la cavité abdomino-pelvienne atteignant les ovaires et l'utérus.
- l'irradiation corporelle totale qui atteint l'ensemble des organes.

Concernant l'atteinte des organes périphériques, les deux types d'irradiation (RT abdomino-pelvienne versus ICT) sont à distinguer. De fait lors d'une irradiation abdomino-pelvienne, les doses reçues par les organes périphériques (ovaires et utérus) sont plus importantes que lors d'une ICT (respectivement jusqu'à 20 à 40 Gy *versus* 12 Gy) et créent à priori un risque supérieur de séquelles irréversibles. Par ailleurs, en cas d'ICT, une irradiation crânienne intervient non sans conséquence propre sur la fertilité par atteinte hypothalamo-hypophysaire [5].

Notre étude se limitera aux conséquences de l'irradiation abdomino-pelvienne, soit sur les problèmes de fertilité périphériques par atteinte des organes de reproduction.

V. L'ETUDE : A PROPOS DE 84 CAS

V.1 / OBJECTIFS DE L'ETUDE ET QUESTIONS SOULEVEES

Cette étude a été menée de façon rétrospective pour évaluer les effets d'une irradiation abdominale et/ou pelvienne à la fois sur la fertilité spontanée et sur le devenir des grossesses parmi des jeunes femmes traitées pour un cancer avant l'âge de 18 ans.

Les objectifs suivants ont été définis :

- objectif principal

Déterminer le potentiel de fécondabilité et les facteurs pronostiques de la fertilité de ces jeunes femmes traitées par radiothérapie abdomino-pelvienne dans leur enfance ou adolescence pour identifier les groupes les plus à risque de trouble de la fertilité

- objectif secondaire

Effectuer un descriptif du devenir des grossesses chez ces jeunes femmes: état de l'enfant à la naissance (terme, poids, mortalité périnatale), rapport nombre de fausses couche sur nombre de grossesses.

Pour estimer ces troubles de fertilité, nous nous sommes interrogés sur les éléments suivants : Y a t-il, après irradiation abdomino-pelvienne, une apparition des règles possibles chez les femmes traitées en âge pré pubertaire ? Une réapparition des règles chez celles traitées en période post pubertaire ? Sous condition qu'une dose totale reçue par les organes génitaux ne soit pas dépassée ? In fine, y a t-il une possibilité de grossesse pour ces jeunes femmes et comment se déroulent ces grossesses ?

V.2 / METHODES ET PATIENTES

V.2.1 / DETERMINATION DE LA POPULATION CIBLE

Cette étude concerne une cohorte de femmes diagnostiquées et traitées pour un cancer dans leur enfance ou adolescence dans 2 services d'oncologie pédiatrique (hôpital d'enfants - CHU Brabois - à Nancy et Centre Léon Bérard à Lyon). Elles ont été irradiées dans les centres de lutte contre le cancer de ces 2 villes (Centre Alexis Vautrin à Nancy et Centre Léon Bérard à Lyon).

La population a été identifiée grâce aux registres informatisés des 2 centres hospitaliers concernés. Les femmes qui regroupaient les critères suivants ont été inclues :

- diagnostic de cancer histologiquement prouvé avant l'âge de 18 ans
- diagnostic réalisé entre 1975 et 2005
- traitement par radiothérapie abdomino-pelvienne
- encore en vie au moment de l'étude
- âgée de plus de 18 ans au moment de l'étude.

Trois critères de non éligibilité ont été retenus :

- réalisation d'une ovariectomie bilatérale
- réalisation d'une hystérectomie.
- réalisation d'une irradiation cérébrale ;

Pour les patientes ainsi sélectionnées, le recueil a eu lieu en 2 temps :

- Dans un premier temps une fiche de recueil a été établie pour regrouper sur chaque patiente des informations tirées du dossier médical (annexe n°5). Il a été relevé l'âge au moment du traitement, le type tumoral traité, les caractéristiques du traitement pluridisciplinaire. Toutes avaient été traitées selon des protocoles nationaux comportant la réalisation d'une chimiothérapie pouvant inclure un ou plusieurs des agents cytotoxiques suivants : busulfan, cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, daunorubicine, doxorubicine, vepeside, vinblastine.... Seule l'utilisation d'un alkylant a été étudiée dans l'analyse statistique, Concernant la radiothérapie, champs et doses ont été relevés.

- Dans un second temps, après acceptation du dossier d'étude par le Comité National Informatique et Liberté (CNIL), un questionnaire (annexe n°6) a été envoyé à toutes les femmes ayant pu être localisées, soit 84 patientes, avec libre choix de répondre ou non. Les questions posées correspondaient d'une part au critères de fertilité retenus, soit :

- l'apparition ou le retour des règles de façon spontanée ou provoquée après le traitement ou la persistance des règles pendant et après celui-ci.

- l'obtention d'une grossesse. Celle-ci, seule, affirme la fertilité.

D'autre part, les questions concernaient le devenir d'une ou plusieurs éventuelles grossesse(s) : aboutissement de la grossesse (fausse couche, naissance), terme, poids et état de santé des enfants nés. Enfin, une question concernait le déroulement de l'accouchement car celui-ci reflète entre autre le fonctionnement de la musculature utérine ayant pu être endommagée par les rayons.

V.2.2 / LA RADIOTHERAPIE : APPAREILS DE TRAITEMENT UTILISES

Les irradiations étaient toutes des irradiations externes.

Pour certaines patientes (celles traitées dans les années 70-80), il s'agissait d'appareil de télécobalthothérapie. Ces appareils contiennent une source de cobalt 60 qui émet des photons ? d'énergie moyenne 1.25 MV. Ces appareils ont laissé progressivement place aux accélérateurs linéaires de particules.

Ceux-ci ont été utilisés pour le traitement des patientes les plus récentes. Il s'agit d'accélérateurs linéaires d'électrons dans lesquels les électrons produits par effet thermo-ionique sont accélérés de façon à acquérir suffisamment d'énergie. Ils sont alors utilisés tels quels (faisceau d'électrons) ou bien vont frapper une cible de façon à produire des photons de freinage, qui correspondent aux rayons X utilisés pour la radiothérapie des patientes de l'étude.

V.2.3 / DOSIMETRIE ET ESTIMATION DES DOSES REÇUES

Une relecture des dosimétries a été faite pour chaque patiente avec la collaboration des radiothérapeutes et des physiciens des 2 centres. Le calcul de la dose reçue par les organes de la reproduction n'est pas pour le moment réalisé en routine lors de l'irradiation. De fait, s'il est réalisé des calculs de distribution de dose aux organes à risque situés proches du volume à irradier, le tracé des contours des ovaires et de l'utérus est très difficile, voire impossible chez les enfants impubères où ils sont très peu développés. Le renseignement d'une dose précise reçue par ces organes n'est donc pas réalisé en routine.

Nous avons essayé d'estimer la dose de la façon suivante : en premier nous avons repéré sur des schémas d'anatomie (voir les schémas : annexe n° 3) la position des ovaires qui sont donc en regard des pièces osseuses S2 S3 et de l'utérus dont la limite supérieure est située vers S3 S4. A la suite de ce repérage :

- Pour les champs incluant le pelvis (aile iliaque, branche ischio - pubienne, irradiation des ganglions iliaques et inguinaux, abdomen total) nous avons projeté les contours de l'utérus et la position des ovaires ainsi repérés sur les schémas de traitement des

patientes concernées où apparaissaient les courbes de dosimétrie délimitant des zones ayant reçues une dose précise (voir les exemples de schéma de dosimétrie dans l'annexe n° 4). Ainsi la dose moyenne reçue par l'organe pouvait être estimée. Si les ovaires avaient été déplacés en dehors du champ ou retiré pour congélation, la dose était alors considérée comme nulle.

- Pour les champs n'incluant pas le pelvis (barre lomboaortique, loge rénale), les physiciens du CLB ont élaborés un modèle permettant l'estimation du pourcentage de dose diffusée en fonction de la distance entre la limite inférieure du champ et l'organe concerné. Nous avons donc ainsi estimé les doses reçues par les ovaires et l'utérus par diffusion du rayonnement en dehors de ces limites (voir annexe n° 4).

Ces calculs restent bien sûr des estimations d'autant plus qu'il faut prendre en compte que les ovaires et l'utérus sont des organes très mobiles, ce qui rend encore plus approximatif le repérage effectué. Néanmoins, l'information obtenue, nous a permis de mener l'analyse sur le devenir de la fertilité des patientes non seulement en fonction de la dose d'irradiation administrée globalement mais en fonction de la dose que l'on a estimée reçue par les ovaires et l'utérus. Compte tenu du degré d'imprécision, cette analyse a été faite pour des intervalles de dose comme nous allons l'expliquer dans l'analyse statistique.

V.2.4 / ANALYSE STATISTIQUE

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, nous avons distingué 3 groupes de femmes :

- Le groupe « fertile » correspond aux femmes ayant un nombre de grossesses supérieur ou égal à 1 (avec ou sans traitement hormonal)
- Le groupe « potentiellement fertile » correspond aux femmes ayant eu une apparition des règles (si le traitement a eu lieu en phase pré pubertaire) ou un retour des règles (si le traitement a eu lieu en phase post pubertaire) de façon spontanée mais n'ayant pas encore tenté une grossesse au moment de l'étude (ou pour lesquelles cette information manquait car le questionnaire n'était pas rempli).
- le groupe « difficilement fertile » correspond aux femmes ayant eu besoin d'un traitement hormonal pour progresser dans leur puberté et n'ayant pas eu d'enfant qu'elles aient essayé ou non.

Pour identifier d'éventuels facteurs de risque de trouble de la fertilité, les caractéristiques cliniques (âge au moment du traitement, règles présentes au moment du traitement) et du traitement (champ d'irradiation, doses reçues par les organes génitaux, association à une chimiothérapie comportant des alkylants) ont été comparées dans les 3 groupes définis en utilisant le test du Khi 2 pour les critères qualitatifs et à l'aide d'une ANOVA pour les critères quantitatifs en regroupant pour ce dernier test les groupes F1 et F2 par comparaison au groupe F3 (ANOVA combiné). Pour les différentes caractéristiques cliniques et thérapeutiques, le risque de non fertilité (« difficilement fertile » *versus* « fertile ou potentiellement fertile ») a été estimé par Odd-ratio et son intervalle de confiance en régression logistique.

La recherche d'une dose seuil à risque a été réalisée.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé par le Docteur Desandes du C.A.V à l'aide du logiciel SPSS version 9.0.

Pour répondre à l'objectif secondaire de l'étude, soit étudier le devenir des grossesses, nous avons effectué un descriptif de toutes les naissances des femmes incluses dans l'étude (terme, poids de naissance, mortalité périnatale). La prévalence de naissances prématurées et de naissances hypotrophes a été comparée aux pourcentages théoriques observés dans la population générale.

V. 3 / RESULTATS (tableaux n°1 et 2 – annexe n°7)

Il y avait 96 femmes remplissant les critères d'inclusion et aucun critère d'exclusion. Douze patientes avaient été perdues de vue très précocement après leur traitement, ainsi leur cas n'était pas exploitable pour l'étude. Au total 84 patientes sont évaluables : 27 traitées à Nancy et 57 traitées à Lyon. Aucune distinction n'a été faite dans l'analyse en fonction du centre de référence. La première patiente a été traitée en 1975 et la dernière en 2005.

Sur les 84 patientes, 50 filles (59,5 %) ont été traitées avant qu'elles aient fini leur puberté et 34 ont été traitées en période post-pubère. L'âge médian au moment de la radiothérapie était de 11, 3 ans (limites de 10 mois à 17, 6 ans). Les types tumoraux incluaient des néphroblastomes (n = 29), des tumeurs germinales pelviennes (n = 8), des sarcomes osseux ou des tissus mous de localisation abdomino-pelvienne (n = 13), des neuroblastomes (n = 3) et des lymphomes de hodgkin avec atteintes sous diaphragmatique (n = 31).

Toutes avaient reçu une irradiation sous diaphragmatique. Le champ incluait la cavité pelvienne pour 27 patientes (32, 2%). Il s'agissait d'une irradiation abdominale totale pour 6 filles, d'une irradiation sacro-iliaque pour 5, d'une demi cavité pelvienne pour 7, d'une irradiation lomboaortique et iliaque externe pour 5 et iliaque seule pour 4. Une irradiation directe des organes génitaux internes était alors inévitable sauf par la réalisation d'une transposition ovarienne et l'utilisation éventuelle de cache quand cela ne gênait pas le traitement carcinologique. Une transposition ovarienne a été faite pour 8 patientes (9, 5%) d'un âge moyen de 12,1 ans (limites de 6,5 à 16,8 ans) et 6 patientes d'un âge moyen de 13,1 ans (limite de 10,4 à 16,9 ans) ont bénéficié d'une protection de l'utérus par un cache. La dose médiane délivrée sur l'ensemble du champ pour ces 27 patientes était de 40Gy (limites de 15 à 64). La dose médiane estimée aux ovaires était alors de 6 Gy (limites de 0 – en cas de retrait du champ - à 60 Gy) et la dose médiane estimée à l'utérus était de 20 Gy (limites de 1 à 54 Gy).

Le champ n'incluait pas directement la cavité pelvienne pour 57 patientes (67, 8%). La dose totale réalisée était pour ces patientes en médiane de 27 Gy (limites de 15 à 64). Les organes génitaux internes recevaient dans ce cas uniquement un potentiel rayonnement

diffusé et la dose estimée aux ovaires était d'une valeur médiane de 1Gy (limites de 0 à 7) et celle moyenne à l'utérus d'une valeur médiane de 1 Gy (limites de 0 à 4).

Par ailleurs, toutes les patientes étaient traitées selon des protocoles nationaux et avaient donc bénéficiée de polychimiothérapies diverses. Celles-ci avaient comporté des alkylants pour 50 patientes (59, 5%).

Au moment de l'étude, le délai médian écoulé depuis le traitement par radiothérapie était de 18,1 années (limite de 1,2 à 38,6 ans). L'âge médian des patientes interrogées était de 27, 1 ans (limite de 18 à 45 ans). Sur les 84 patientes, 70 ont répondu au questionnaire, soit un taux de réponse de 83%. L'information concernant le développement pubertaire et l'apparition (ou le retour) des menstruations a néanmoins pu être recueilli pour 100% des patientes grâce aux données du dossier. Les 84 patientes ont donc été évaluables pour ce paramètre et les 14 patientes n'ayant pas répondu ont été classées dans le groupe « potentiellement fertile » si leur développement pubertaire et l'apparition des règles s'était déroulée normalement sans aide médicamenteuse, ou dans le groupe « difficilement fertile » dans le cas contraire.

Alors, d'après les définitions retenues pour notre analyse :

- Vingt-huit femmes (33,3%) présentent une fertilité normale avec certitude (groupe F1) et ont eu au moins un enfant ; douze en ont 1, douze en ont eu 2, deux en ont 3 et deux en ont quatre. Un des enfants était mort-né. Soit 49 bébés vivants pour 28 femmes. L'indice de fertilité est donc de 1,8 enfants par femme en moyenne, ce qui est supérieur à la population générale. Dix-sept grossesses avaient néanmoins terminé en avortement spontané. A savoir que ces 28 femmes avaient toutes eu leurs règles sans traitement hormonal et que toutes les grossesses réussies ont été spontanées.
- Trente-quatre femmes (40,5%) sont potentiellement fertiles ayant eu des règles spontanées mais sans avoir jamais eu d'enfants (groupe F2). Parmi elles, 25 n'ont de fait pas encore tenté une grossesse d'après leur réponse au questionnaire et 9 font partie des femmes n'ayant pas répondu au questionnaire et donc n'ayant pas eu d'enfants à notre connaissance.

- Vingt-deux (26,2%) apparaissent difficilement fertiles (groupe F3) : 11 n'ont eu des menstruations que suite à un traitement hormonal et parmi elles les trois qui ont tenté une grossesse ne sont pas parvenu à l'obtenir ; 8 n'ont jamais eu de menstruation après le traitement et 3 ont eu une progression normale dans la puberté mais leurs tentatives de grossesse ont échoué. A savoir que 5 de ces 22 femmes n'ont pas répondu au questionnaire ce qui ne permet pas une certitude à 100% mais ces 5 femmes avaient toutes reçues une irradiation pelvienne directe et n'ont jamais eu de règles spontanées à distance du traitement d'après leur suivi médical.

Lors de l'étude des facteurs pronostiques de fertilité, les groupes F1 et F2 ont été regroupés pour être comparé au groupe F3. En analyse univariée, il n'a pas été observé d'influence significative ni du moment du traitement par rapport à la puberté, ni de l'âge au moment du traitement, ni du type tumoral.

Seules les caractéristiques du traitement ont un impact significatif:

- En premier, l'atteinte directe de la cavité pelvienne par le champ d'irradiation : parmi les 28 femmes ayant eu un enfant, seulement 5 (17,9%) avaient eu une irradiation incluant au moins la moitié de la cavité pelvienne ($p < 0,0005$).

- En deuxième, la dose totale d'irradiation réalisée qui apparaît significativement différente ($p = 0,05$) entre les 3 groupes : elle était en moyenne de 33,4 Gy (Ecart Type de 9,78) pour le groupe F1, de 26,7 Gy (ET 10,7) pour le groupe F2 et de 32, 5 Gy (ET 14,2) pour le groupe F3

- En troisième, la dose reçue par les organes génitaux internes, qui apparaît le facteur ayant l'impact le plus important. D'une part, la dose reçue par les deux ovaires : parmi les 28 femmes ayant eu un enfant, la dose moyenne respective à l'ovaire droit et à l'ovaire gauche était de 2,1 (ET 1,4) et 3,8 Gy (ET 7,2). Parmi les 34 femmes du groupe F2, la dose moyenne était de 3,5 (ET 7,2) et 2,2 (ET 2,6) respectivement par ovaire. Alors qu'elle était dans le groupe F3 de 14,9 (ET 16,2) et 14 (ET 16,8). Soit $p < 0,0005$. D'autre part, la dose reçue par l'utérus qui était de 4,9 Gy (ET 9,8) dans le groupe F1, de 3,5 (ET 6,9) dans le groupe F2 et de 18,2 (ET 14,6), soit $p < 0,0005$. Parmi les 28 femmes ayant eu des enfants,

la dose estimée la plus élevée reçue par les ovaires a été de 8 Gy et celle reçue par l'utérus de 25 à 30 Gy pour 3 patientes; les 3 avaient été traitées alors que leur puberté était achevée.

- Enfin, l'utilisation d'une chimiothérapie comportant des alkylants a également une influence significative (p = 0,04).

L'étude des facteurs de risque de « non fertilité » (âge, dose d'irradiation, localisation irradiée, chimiothérapie associée) montre que l'utilisation d'une irradiation abdomino-pelvienne induit un risque relatif de trouble de la fertilité de17,7 et le recours aux alkylants de 4,2. Par ailleurs, l'augmentation de 5 Gy de la dose reçue par les organes génitaux multiplie par 1,6 le risque de « non fertilité », l'augmentation de 10 Gy par 2,6. Ce calcul appuie en faveur de l'utilisation d'une protection réalisée par des caches, qui, si elle ne peut pas toujours éviter complètement l'irradiation de l'utérus et des ovaires, permet au moins d'en limiter la dose.

Enfin la détermination d'un seuil à risque souligne que de très faibles doses de radiothérapie suffisent à créer un risque : dès 3 à 4 Gy sur les organes génitaux, des troubles peuvent survenir. Le corollaire est qu'il n'y a que pour des doses strictement inférieures à 4 Gy qu'il est possible d'être hautement confiants sous réserve des autres traitements concomitants. La population étudiée est trop faible pour pouvoir mettre en évidence des variations de seuil en fonction de l'âge.

Parmi les 28 femmes ayant eu au moins un enfant, 8 ont eu un ou plusieurs enfants nés prématurément (< 37 SA) dont 6 au cours de leur première grossesse. Au total, 11 enfants sur les 49 sont nés avant 37 Semaines d'Aménorrhée Gravidique (SAG), soit 22%. Un seul bébé était un grand prématuré (< 32 SA). Six femmes ont eu au moins un enfant né hypotrophe. Ainsi 7 bébés (14%) pesaient moins de 25OOg à la naissance. Le taux de prématurité dans la population générale, globalement stable durant les dernières décennies, était de 7,2% en 2003 selon les enquêtes nationales périnatales (données INSERM). La prévalence observée dans la population de femmes irradiées est donc plus importante de façon significative (p = 0,01 ; IC entre 0,11 et 0,34). Le taux de naissances hypotrophes dans

la population générale est de 8% en moyenne, soit inférieur à celui observé dans notre cohorte de femmes irradiées, mais sans différence significative (p = 0,2 ; IC entre 0,05 et 0,25). Dans tous les cas, cette comparaison est à interpréter avec prudence car : d'une part, la cohorte étudiée est petite et d'autre part il n'est pas certain que cette cohorte soit en tout point comparable à la population générale en ce qui concerne les autres facteurs de risque de prématurité (niveau socio-économique, type de travail, tabagisme ...). Par ailleurs, il n'a pu être établi de lien entre « dose reçue par l'utérus » et « naissance prématurée et / ou hypotrophe » : parmi les 8 femmes ayant eu au moins un bébé né avant 37 SAG, la dose moyenne reçue par l'utérus était de 7,37 Gy contre 4,1 Gy pour les 19 autres femmes (p = 0,4). Parmi les 6 femmes ayant eu au moins un bébé né avec un poids inférieur à 2500g, la dose moyenne reçue par l'utérus était de 6,8 Gy contre 4,6 Gy pour les 21 autres (p = 0,6).

Concernant les accouchements, 6 femmes ont bénéficié d'une césarienne pour divers motifs, 2 seulement pour travail inefficace. Pendant l'opération, un obstétricien a témoigné d'un aspect très particulier de l'utérus, particulièrement fin et scléreux avec un myomètre atrophique, donc à grand risque de rupture.

Aucun enfant ne présentait de malformations congénitales sévères. Un avait un pied bot. Tous sont à ce jour en bonne santé.

VI.REVUE DE LA LITTERATURE :

LA FERTILITE APRES RADIOTHERAPIE ABDOMINO-PELVIENNE

Nous avons réalisé une revue de la littérature pour compléter et confronter les données et dégager les points importants qui pourraient guider la pratique des oncologues pédiatres et radiothérapeutes.

VI.1 / EFFETS SUR LES OVAIRES

Quand une fille est irradiée au niveau de l'abdomen et / ou du pelvis, l'atteinte ovarienne implique la destruction d'une partie d'un stock fixe de follicules primordiaux. Ceux-ci, une fois détruits, ne peuvent être remplacés. L'effet sur la fertilité est la conséquence directe de la réduction accélérée de ce stock initial Himelstein-Braw et al ont décrit la morphologie d'ovaires après autopsie de 12 enfants avec des tumeurs abdominales. Un aspect quiescent des ovaires était observé pour toutes celles qui avaient eu une irradiation abdominale seule ou combinée avec de la chimiothérapie. Il y avait également une réduction constante du nombre de follicules primordiaux chez toutes les filles irradiées [6].

Ainsi tous les auteurs [7-9] s'accordent à dire que l'apparente plus grande résistance des ovaires des enfants s'explique par un plus grand nombre d'ovocytes au moment de l'irradiation. De fait, l'importance de la déplétion en follicules suite à la radiothérapie est proportionnelle à la taille du pool existant ; ainsi pour une même dose d'irradiation, plus la patiente est jeune au moment du traitement plus son pool d'ovocytes est grand et plus la quantité d'ovocytes résiduels sera importante et plus la ménopause, conséquence directe de la réduction accélérée du pool d'ovocytes, apparaîtra tardivement. Ceci conditionne la durée de la fenêtre de fertilité : plus la ménopause apparaît précocement plus la fenêtre de fertilité se trouve réduite *Chiarelli et al (1999)* constataient sur une cohorte de 719 femmes traitées dans l'enfance un risque élevé de ménopause précoce en cas d'irradiation abdominale après la puberté alors que ce risque ne semblait pas accru chez celles traitées avant la puberté [10]. Au vu de ce mécanisme, *Larsen et al* (2003) insistent bien sur le fait que le retour des règles après la fin du traitement n'est pas synonyme de fertilité normale puisque la réduction

de la réserve folliculaire réduit également la période de fécondabilité [8]. La fertilité est donc réduite dans le sens où il existe une période d'activité normale mais de plus courte durée. Outre l'âge, la dose totale et le schéma d'administration de l'irradiation interviennent dans la toxicité gonadique. Premièrement, concernant la dose, les ovocytes humains sont très sensibles à l'irradiation : *Wallace et al* (2005) ont estimé que la dose létale 50 (LD50 = dose requise pour tuer 50% du total des ovocytes) était = 2 Gy [11]. Récemment, les doses stérilisantes ont été évaluées (doses pour lesquelles une défaillance ovarienne précoce apparaît dès la fin de la radiothérapie) et il a été constaté que la dose est d'autant plus faible que la patiente est âgée au moment de l'irradiation (figure n°1). En dessous de 20 ans, elle semble être supérieure ou égale à 15 Gy. Des doses plus élevées sont généralement source d'une insuffisance ovarienne définitive : en 1976 déjà sur une série de 19 filles traitées par irradiation abdominale à des doses de 30 Gy et plus *Shalet et al* signalaient pour 18 d'entre elles une insuffisance ovarienne primitive [12]. Et, en1989 dans une étude de *Wallace et al*, 70% des filles traitées aux doses de 20 à 30 Gy montraient une insuffisance ovarienne avec absence de développement pubertaire et 26% développaient une ménopause précoce [13]. Deuxièmement, concernant le schéma d'administration, les filles dont les ovaires sont inclus dans le champ d'irradiation reçoivent généralement la dose totale fractionnée en plusieurs expositions. *Russell et al* (1959) ont montré que la division de 10 Gy en 10 fractions de 1 Gy provoquait moins de dommages sur la fertilité chez les souris que la division en fraction de 2,5 Gy [14]. On aurait donc pu espérer que le fractionnement réduise les conséquences sur la fertilité chez les jeunes femmes. En réalité dès que la dose totale dépasse le seuil de stérilisation le fractionnement n'a aucune influence.

L'association à une polychimiothérapie peut également pouvoir avoir une influence sur le vieillissement accéléré des ovaires. Au contraire des hommes, les femmes semblent moins sensibles aux effets gonadotoxiques des drogues cytostatiques. Néanmoins des dysfonctions ovariennes secondaires à des chimiothérapies ont été décrites particulièrement après l'utilisation d'alkylants ou de procarbazine. *Chiarelli et al* (1999) ont retrouvé une augmentation significative du risque de ménopause précoce en cas d'association d'une

irradiation abdominale à une chimiothérapie par alkylants (risque relatif RR = 2,58 avec intervalle de confiance de 1,14 – 5,8) alors que par une irradiation seule le risque était augmenté mais non significatif [10]. La chimiothérapie seule néanmoins n'augmentait pas le risque. Elle semble donc plutôt jouer un rôle potentialisateur de l'effet délétère de l'irradiation. Là encore l'effet de la chimiothérapie étant plus marqué chez les patientes après la puberté et augmentant avec la dose de chimiothérapie reçue.

Enfin, en plus de l'apoptose ovocytaire, *Lushbaugh et Casarett* évoquent en 1976 un autre facteur au moins aussi important pouvant expliquer une stérilité observée : la fibrose du parenchyme ovarien avec ischémie par sclérose vasculaire radio-induite associée gênant la maturation et le développement normal des ovocytes restant [15].

VI.2 / EFFETS SUR L'UTERUS

Les femmes ayant reçu une irradiation abdomino-pelvienne dans leur enfance, outre le risque d'insuffisance ovarienne, peuvent connaître des troubles des fonctions utérines. La survenue et l'intensité des effets tardifs d'une irradiation de l'utérus dépendent du type d'irradiation (dose totale et volume irradié) et de l'âge à l'irradiation. D'après *Critchley et al* (1992), des doses de 14 à 30 Gy peuvent induire des dysfonctions utérines [16]. Une réduction du volume utérin, une diminution de la distensibilité utérine secondaire à une fibrose de l'endomètre et des troubles de la vascularisation utérine ont été décrits : *Fajardo* dans une monographie en 1982 montre que sur le plan macroscopique, les jeunes femmes peuvent ainsi présenter un utérus normal asymptomatique en cas de faible dose d'irradiation jusqu'à un utérus de type pré pubère, voire un micro utérus mal vascularisé avec un endomètre atrophique incapable de répondre à une irradiation hormonale et ce pour une irradiation au-delà de 30 Gy. En 2004, *Larsen et al* réalisent une étude par échographie transvaginale sur une cohorte de 100 filles traitées pour divers cancers en dehors du système nerveux central avant l'âge de 15 ans par chimio et/ou radiothérapie et confirment la réduction du volume utérin à l'âge adulte après irradiation utérine : chez les patientes nullipares ayant reçu une irradiation utérine directe, ils constatent une diminution significative ($p < 0,002$) du volume de l'utérus ($n = 13$; médiane à 13 ml ; extrêmes de 1 à 52) par rapport aux patientes nullipares traitées par chimiothérapie seule ($n = 37$; médiane à 47 ml ; 22-88) ou radiothérapie sus diaphragmatique ($n = 17$; médiane à 40 ml ; 24 - 61) ou radiothérapie abdominale ne touchant pas directement l'utérus ($n = 13$; médiane à 34 ml ; 8 - 77). Ils retrouvent une corrélation directe entre l'âge à l'irradiation utérine et le volume final de l'utérus avec des volumes sévèrement réduits en cas d'irradiation avant la croissance pubertaire. Enfin il est important de signaler que 6 des patientes avec un volume utérin très réduit avaient une fonction ovarienne normale, l'atteinte utérine est donc bien la conséquence d'une toxicité directe des rayons sur le tissu endométrial.

Bath et al en 1999 rapportent que chez des jeunes femmes ayant antérieurement bénéficié d'une irradiation corporelle totale et présentant une insuffisance ovarienne et un utérus de

taille réduite, 3 mois d'exposition à une thérapeutique oestrogénique et progestative par voie transdermique à des doses physiologiques permet d'obtenir une croissance utérine notable mais significativement plus faible que dans un groupe contrôle de femmes en bonne santé avec des cycles réguliers [19]. Une observation importante de ces auteurs était également que les jeunes filles exposées à une irradiation avant la puberté connaissaient une croissance utérine plus faible que celles exposées après la puberté. En revanche *Larsen et al* avaient également étudié la réponse utérine à une oestrogénothérapie substitutive chez 3 des patientes ayant reçus de hautes doses (30 à 54 Gy) d'irradiation sur le pelvis et ils n'avaient observé aucun effet positif sur l'utérus, ni augmentation de volume, ni amélioration du flux sanguin, ni épaississement de l'endomètre [18]. Ces auteurs avaient donc conclus que de hautes doses d'irradiation utérine comme celles délivrées lors d'une radiothérapie abdomino-pelvienne comparées à de plus faibles doses comme celles reçues lors d'une ICT (14,4 Gy pour l'étude de *Bath et al*) étaient plus à risque de créer des dommages utérins irréversibles. Rassemblées ces 2 études suggèrent en premier que la sévérité de l'atteinte de la musculature et de la vascularisation utérine augmente avec la dose reçue et est inversement corrélée à l'âge de la patiente et deuxièmement que une thérapie hormonale substitutive physiologique peut améliorer les caractéristiques de l'utérus chez certaines patientes : celles ayant reçues des doses inférieures à 30 Gy et préférentiellement traitées après la puberté.

Une étude récente menée par *Letur-Könirsh et al* (2002) a montré des résultats encourageant avec l'utilisation d'un traitement classique par oestrogène et progestérone associé à des agents antifibrotiques (pentoxifylline et vitamine E) : ce traitement a amélioré le volume utérin et l'épaisseur de l'endomètre chez 6 enfants ayant reçus des doses d'irradiation pelvienne entre 20 et 40 Gy [20]. Néanmoins la réponse reste insuffisante avec des volumes à 12 mois de traitement encore très inférieurs à la normale. Les dommages utérins constatés en période pubertaire semblent donc souvent irréversibles.

VI. 3 / CONSEQUENCES SUR LA PROCREATION ET LE DEVENIR DES GROSSESSES

Les grossesse après irradiation abdomino-pelvienne sont des grossesses à risque : la littérature souligne une augmentation du risque de mort fœtale, de fausses couches spontanées précoces, de placentation anormale, de retard de croissance intra-utérin (RCIU), de prématurité et de petit poids de naissance. Dans une large série menée en 1987 sur des survivants de néphroblastomes, *Li et al* notaient un risque accru de complications intra - utérine et du post partum incluant avortements spontanés, petits poids de naissance et surmortalité en période néonatale [21]. Le risque apparaissait uniquement chez les jeunes femmes ayant reçu une irradiation abdominale de l'ordre de 20 à 35 Gy (avec ou sans chimiothérapie) pour lesquelles l'incidence de ces complications était de l'ordre de 30% avec un risque relatif par rapport à la population générale de 7,9 de mortalité périnatale et de 4 pour un poids de naissance < à 2500 g. Une autre étude publiée en 1988 par Byrne et al confirmait ces résultats, en remarquant néanmoins que parfois l'augmentation du risque n'était pas secondaire au traitement reçu mais à des malformations génitales en cas de tumeur de Wilms syndromiques [22]. En 1989, Hawkins et Smith, suite à une enquête sur questionnaire menée en Angleterre parmi les survivants de divers cancers traités de 1940 à 1977, retrouvaient une association significative entre « petit poids de naissance » et « irradiation pelvienne » ($p < 0,05$) en cas de première grossesse, ainsi qu'un excès de fausses couches (22% chez les exposées contre 6% chez les non exposées) [23]. En 1989, Wallace reliait ces échecs de grossesses à une non distensibilité utérine et abdominale [13]. Plus récemment, en 2002, Green et al ont mené une enquête sur le devenir des grossesses parmi plus de 20000 enfants traités pour un cancer entre 1970 et 1986 dans 25 centres des Etats-Unis. Parmi les 6494 questionnaires remplis, un total de 1950 grossesses a été dénombré. Le risque d'avortement était accru chez celles dont les ovaires avaient été inclus dans le champs d'irradiation ou proche (distance < à 5 cm) du champs d'irradiation par rapport à celles non irradiées [24]. Les nouveaux-nés des femmes irradiées sur le pelvis avaient plus souvent des poids de naissance < 2500 g (RR = 1,85 ; IC 1,07 – 3,18). D'après

ces 2 constats, la toxicité de l'irradiation pelvienne source de grossesses à risque apparaît donc liée à l'atteinte directe de la structure de l'utérus (perte de la distensibilité et trouble de la vascularisation) gênant la croissance harmonieuse du fœtus. Cependant, une toxicité indirecte liée à l'atteinte ovarienne semble également jouer un rôle significatif : le processus d'implantation, le développement placentaire et fœtal, le travail nécessitent une réponse endométriale, myométriale et vasculaire adéquate de l'utérus suite à des stimulations hormonales et cela est conditionné par une sécrétion optimale d'œstrogène et de progestérone donc par une fonction ovarienne de bonne qualité. Néanmoins, cette atteinte indirecte par insuffisance ovarienne peut être comblée par des thérapeutiques hormonales substitutives données selon un schéma respectant la physiologie normale et qui stimulerait l'utérus de façon à le rendre prêt à la nidation. Reste alors le problème majeur d'atteinte irréversible de la capacité fonctionnelle de l'utérus ne répondant pas à la stimulation par THS après les irradiations = à 30 Gy comme nous l'avons exposé. La capacité fonctionnelle de l'utérus irradié est un élément majeur à prendre en considération avant de débuter une grossesse. Une échographie doppler d'évaluation est donc utile, plus ou moins après stimulation hormonale. Si la réponse utérine, tant sur le plan de la croissance endométriale que de l'optimisation de la perfusion, reste médiocre quelle que soit l'importance de l'environnement oestrogénique, cela peut être un facteur limitant la possibilité de grossesse. La dose reçue par l'utérus conditionne donc de façon importante la possibilité de mener une grossesses à terme normalement. En 2004, suite à une enquête sur la fertilité après traitement pour tumeur de Wilms, Kalapurakal et al concluait que des grossesses étaient rares (taux constaté à 5,4%) mais possibles après irradiation abdominale dans 2 conditions de traitement : si l'ensemble du pelvis n'était pas irradié ou en cas d'irradiation totale si les doses restaient faibles = 12 Gy [25].

D'autres complications ont été rapportées : *Pridjian et al* en 1990 rapportaient un cas de rupture utérine [26]. Le groupe national des tumeurs de Wilms américain constatait suite à une étude de suivi au long cours menée chez des patientes guéries d'un néphroblastome un

risque plus important de malposition fœtale après irradiation pelvienne = à 25 Gy (OR = 6,26 ; IC 1,5 à 36,57) et de travail prématuré ou compliqué (OR = 2,36 ; IC 0,93 à 6,02).

La question de l'effet mutagène pourrait enfin être soulevée, mais son incidence ne paraît pas plus importante que la fréquence spontanée [27], aussi une interruption médicale de grossesses sur un tel terrain ne semble pas se justifier.

VII.DISCUSSION

VII.1 / LIMITES DE L'ETUDE

Le caractère rétrospectif de cette étude en limite la précision principalement par le fait que les doses reçues par les organes génitaux sont des doses estimées à posteriori par relecture des dosimétries. Il apparaît en fait indispensable désormais que l'évaluation des doses aux ovaires et à l'utérus soit réalisée au moment de la détermination du plan de traitement par radiothérapie. Ceci facilitera l'estimation du risque ultérieur de trouble de la fertilité et de la nécessité éventuelle d'intervenir pour tenter de les prévenir.

Par ailleurs la petite taille de l'échantillon a probablement gêné la mise en évidence de certaines relations potentiellement intéressantes comme l'influence de l'âge sur les effets du traitement.

Enfin, le recul reste encore insuffisant pour de nombreuses patientes ce qui a probablement conduit à une augmentation du groupe « potentiellement fertile » au dépend du groupe « fertile », raison pour laquelle ces 2 groupes ont été réunis dans l'analyse des doses seuils. De plus, ce trop faible recul n'a pas permis d'évaluer l'âge de survenue de la ménopause des patientes donc la prévalence des problèmes de ménopause précoce.

VII.2 / SYNTHESE DES DONNEES DE L'ETUDE ET DE LA LITERRATURE

Chez la fille, une seule unité fonctionnelle, représenté par l'ovocyte, permet un développement pubertaire normal et assure la fécondabilité. Le stock d'ovocytes au moment de la puberté est donc l'unique élément déterminant. Les gonades femelles sont sensibles aux radiations ionisantes. De faibles doses (4 Gy) apparaissent suffisantes à créer des dommages. En dessous de ce seuil, la destruction ovocytaire semble toujours acceptable et laisse un stock suffisant pour permettre un développement pubertaire avec l'apparition de menstruations régulières spontanées et une fécondabilité potentielle. Elément important qui n'a pu être étudié dans notre étude, mais est souvent mentionné dans la littérature, la fenêtre de fertilité dans cette situation est néanmoins raccourcie et le projet de grossesse ne doit

pas être mis en oeuvre trop tardivement. Ceci est un message majeur à communiquer aux jeunes femmes concernées, à la suite d'une irradiation abdominale.

En cas de radiothérapie pelvienne, les doses aux ovaires sont plus élevées et la fertilité très compromise par un risque élevé d'insuffisance ovarienne, à craindre dès des doses supérieures à 4 Gy et certaine au delà de 15 Gy, particulièrement si une chimiothérapie comportant des alkylants a été associée. Des grossesses sont observées pour des patientes ayant été irradiées au niveau du pelvis avec des doses reçues par au moins un des ovaires situées entre ces limites décrites comme critiques ; une irradiation pelvienne n'est donc pas synonyme d'infertilité certaine.

Peu de patientes dans la cohorte avaient bénéficié de dosages hormonaux spécifiques mais désormais il est claire que le dosage d'inhibine B et d'hormone antimulérienne (AMH) sont très fiables pour prédire la fertilité : l'inhibine B joue un rôle dans la folliculogénèse et sa chute marque l'existence d'une toxicité gonadique. L'AMH a un taux corrélé avec le stock de follicules donc un taux bas témoigne d'un stock plus faible. Le dosage de ces 2 glycoprotéines peut ainsi aider à l'évaluation des troubles de la fertilité secondaires au traitement et semble intéressant à réaliser pour les patientes à risque lorsque l'évolution clinique laisse à craindre une toxicité gonadique.

L'atteinte utérine est l'autre facteur majeur conditionnant la fertilité féminine. Les quelques gray (< 3 Gy) reçus en cas de radiothérapie abdominale ne sont pas source de séquelle mais le rayonnement reçu par irradiation pelvienne en général supérieur à 10 Gy, compromet la croissance utérine ou est source d'une atrophie du myomètre. Le développement utérin est donc à surveiller par échographie. Par ailleurs, si une patiente arrive à obtenir une grossesse après ce type de radiothérapie, une surveillance obstétricale étroite s'impose car les risques de rupture utérine, d'accouchement prématuré et d'hypotrophie sont majeur. Un accouchement par césarienne est largement préférable.

En dehors des risques liés à la prématurité et au petit poids de naissance, les enfants nés après irradiation abdomino-pelvienne n'ont pas d'autre risque particulier.

VII.3 / OUVERTURE

Suite à ces observations tirées de notre étude et de la revue de littérature, apparaissent soulevées deux questions majeures. La première concerne les options thérapeutiques qu'il est possible de proposer à ces jeunes femmes pour préserver leur fertilité. En s'appuyant sur la physiologie normale et les données scientifiques publiées, nous verrons que les options sont nombreuses mais pour beaucoup encore expérimentales et mal connues. La deuxième interrogation concerne le suivi de ces patientes et la nécessité d'organiser des programmes nationaux de surveillance au long cours.

VII.3.1 / PRESERVATION DE LA FERTILITE

Les options envisageables dépendent du stade de maturation sexuelle de la patiente. Ainsi, de nombreuses stratégies pour protéger les ovaires et préserver la fertilité durant un traitement pour cancer ont été essayées avec souvent un succès limité.

VII.3.1.A / PRATIQUES ETABLIES

A l'heure actuelle, seulement deux pratiques sont établies et utilisées couramment pour préserver la fertilité des patientes de sexe féminin recevant un traitement gonadotoxique, notamment une irradiation abdomino-pelvienne :

**** TRANSLOCATION CHIRURGICALE DES OVAIRES***

Le principe de cette stratégie est de réduire la dose reçue par les ovaires en les déplaçant en dehors du champ d'irradiation. On parle de transposition ovarienne. Classiquement, l'opération se fait par laparotomie, soit au moment du geste opératoire réalisé pour retirer la tumeur si la radiothérapie est déjà prévue avec certitude, soit par une opération réalisée pour cette seule raison [28] Le chirurgien place les ovaires soit derrière l'utérus, si celui-ci va être masqué par un cache plombé lors de l'irradiation (lorsque l'absence d'irradiation utérine ne compromet pas l'efficacité thérapeutique), soit au niveau des gouttières coliques, en position latérale, à distance des faisceaux d'irradiation. Avec une préservation des fonctions ovariennes chez 83% des patientes après irradiation pelvienne, la deuxième transposition apparaît très efficace, plus que le simple placement derrière l'utérus [29]. Désormais des techniques laparoscopiques sont plus utilisées ; Elles réduisent morbidité et coût par rapport

à une laparotomie. Par ailleurs elles retardent moins la mise en route de la radiothérapie, puisque celle-ci peut être rapidement réalisée après le geste sans problème significatif de cicatrisation comme le soulignent *Williams et al* [30]. Ces mêmes auteurs remarquent qu'il est préférable de réaliser la transposition juste avant le début de l'irradiation plutôt que lors de la chirurgie de staging. De fait, la radiothérapie est souvent réalisée plusieurs mois après l'opération et cela laisse la possibilité aux ovaires de migrer plus ou moins dans leur position originelle faisant perdre de ce fait toute efficacité à la transposition. Cependant, en cas d'autres champs plus large d'irradiation abdomino-pelvienne, l'efficacité d'une transposition dans une autre partie de la cavité risque d'être moindre. Ainsi, de façon plus expérimentale, des déplacements et autogreffe en position hétérotopique sont effectués. Les ovaires sont alors repositionnés dans un site à distance et des anastomoses vasculaires sont refaites. *Oktay et al* ont récemment démontré un retour à une production normale de stéroïdes sexuels après une telle technique [31]. Au contraire des cas ont été rapportés de repositionnement en position quasi anatomique : il s'agit, en cas de champ d'irradiation très limité où un ovaire est concerné, de repositionner celui-ci en position, non plus latérale ou postérieure, mais en position antérieure appendu au ligament utérin et de relâcher la suture quelque temps après l'irradiation pour que la gonade reprenne sa place naturelle. Chaque opération est réalisée sous laparoscopie [32]. Globalement, il semble que l'on puisse retenir comme bonne pratique de proposer une transposition ovarienne par voie laparoscopique, juste avant la radiothérapie, à toute jeune fille qui doit bénéficier d'une irradiation abdomino-pelvienne n'incluant pas l'ensemble de la cavité, en positionnant alors les ovaires en position non irradiée. Cependant, même si la fonction peut ainsi être préservée, l'utérus peut lui être endommagé par l'irradiation, ce qui compromet comme vu précédemment la probabilité de mener une grossesse à terme. Par ailleurs, la transposition ovarienne n'est pas toujours sans conséquence sur les ovaires. On peut observer suite à ce geste des troubles à type de dysménorrhée, voire une hypofertilité secondaire à une hypoperfusion par étirement vasculaire.

** COLLECTE D'OVOCYTES MATURES ET D'EMBRYONS*

La seule stratégie couramment disponible pour préserver un potentiel de fertilité est la cryopréservation d'embryons obtenu par fécondation in vitro (FIV) après récolte d'ovocytes matures [33]. Cette méthode est possible dans tous les centres d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Les taux de grossesses sont de l'ordre de 16% au niveau national (bilan FIVNAT 1999). Mais chez l'enfant et l'adolescente, cette solution est impossible puisqu'elle nécessite d'être mariée ou tout au moins de vivre en couple (loi de bioéthique de 1994). La cryopréservation d'ovocyte mature est une alternative qui peut s'adresser à toutes les adolescentes traitée en âge post-pubère. Elle n'impose aucun statut marital particulier. Cette méthode est néanmoins plus aléatoire. La première grossesse après congélation décongélation d'ovocytes matures a été obtenue en 1986 par *Chen*. Depuis les techniques de cryobiologie se sont affinées et la technique de fécondation assistée (Intra Cytoplasmic Sperm Injection – ICSI) peut être utilisée, ce qui permet de pallier au durcissement de la zone pellucide survenue au cours du processus de congélation, améliorant ainsi les taux de fécondation [34]. Le taux de grossesse obtenu par cette méthode reste néanmoins plus faible car les ovocytes matures subissent plus de dommages pendant le procédé de refroidissement par rapport aux embryons [35]. Ceci dit cette technique est souvent impossible à proposer à des patientes atteintes d'un cancer car elle nécessite une période de stimulation ovarienne de 2 à 6 semaines (en fonction de la phase de cycle menstruel de la patiente au moment du diagnostic), ce qui crée un délai à la prise en charge anticancéreuse souvent inacceptable. Concernant la population pédiatrique, il est de règle de ne pas l'envisager compte tenu du statut de maturation sexuelle : absence de cycle menstruel pour les plus jeunes, doute sur le caractère ovulatoire des cycles lorsque la puberté vient juste de s'installer pour les adolescentes.

Ainsi, avant 18 ans, toutes les stratégies de préservation de la fertilité demeurent à ce jour expérimentales.

VII.3.1.B / PRATIQUES EXPERIMENTALES

** BLOCAGE DE L'AXE HYPOTHALAMO HYPOPHYSO OVARIEN*

Il existe des convictions cliniques et expérimentales sur le fait que supprimer la stimulation par les gonadotrophines et créer ainsi un état pré pubère peut réduire les effets stérilisant des chimiothérapies et de la radiothérapie [36]. La plus grande résistance des ovaires avant la puberté a suggéré une telle stratégie même s'il semble désormais que cette plus grande résistance est en fait simplement due à un stock supérieur d'ovocytes au moment du traitement. Les analogues de la gonadotrophine (GnRH a) ont donc été utilisés en parallèle du traitement gonadotoxique pour empêcher la croissance folliculaire et l'entrée en mitose, mais le mécanisme d'action reste en fait mal compris. De fait, en réduisant la production des hormones FSH (follicule stimulating hormone) et LH (luteinizing hormone), les GnRH-a inhibent avec certitude chez l'homme l'entrée des spermatogonies dans des stades plus avancés de différenciation réduisant ainsi le nombre de cellules sensées être plus sensibles. Mais il n'existe pas de parallèle exacte chez la femme car : premièrement l'état pré pubertaire n'empêche pas le recrutement des follicules [37] et deuxièmement les follicules primordiaux sont plus sensibles aux cytostatiques et aux radiations ionisantes que les follicules à un stage plus avancé [38]. La stratégie semble donc peu valide chez la femme même si des études cliniques limitées ont prouvé un rôle protecteur pour des gonades exposées à des traitements par radio chimiothérapie [39]. Elle semble également moins valable pour protéger des dommages liés à la radiothérapie que de ceux dus à la chimiothérapie compte tenu d'un mécanisme de toxicité différentes : contrairement au mécanisme cytotoxiques, la destruction des follicules par les rayons est indépendantes du stade de division folliculaire induit par les gonadotrophines [32]. Cette stratégie de blocage de l'axe et de la croissance des follicules par les analogues de la GnRH semble donc à réserver à des groupes judicieusement choisis de patientes, comme des enfants ou adolescentes traitées par des chimiothérapies comportant une forte prévalence d'alkylants.

* ***AGENTS ANTI APOPTOTIQUES***

La perte d'ovocytes par les thérapeutiques anti - cancéreuses semble liée à un mécanisme d'apoptose. En conséquence, inhiber l'apoptose est actuellement une stratégie à l'étude pour prévenir la défaillance ovocytaire post chimio et radiothérapie. Néanmoins le mécanisme exact d'action reste mal élucidé : un dérivé sphingolipidique, le sphingosine – I – phospate (SIP) aurait un rôle d'inhibiteur de l'apoptose dans les cellules ; l'idée serait donc d'administrer du SIP pendant la période de traitement par chimiothérapie. In vivo, l'administration de SIP confère une résistance aux dommages créés par la radiothérapie chez les souris avec un taux de grossesse de 100%. Néanmoins si cette approche est une voie d'espoir, des études supplémentaires sont nécessaires notamment pour en vérifier l'innocuité sur d'autre tissu comme le système nerveux puisque l'on sait qu'un déficit en sphingomyélinase est fortement délétère et responsable de la maladie de Niemann-Pick.

* ***CONSERVATION DE CORTEX OVARIEN ET UTILISATION ULTERIEURE***

En raison de l'impossibilité d'obtenir chez les enfants des ovocytes matures et de la rareté de ceux-ci chez les adolescentes, la congélation d'ovocyte immature semble en théorie plus appropriée. Malheureusement, cette technique est associée à un succès très limité. Alors, la congélation de cortex ovarien contenant un grand nombre d'ovocytes immatures est la technique ayant le plus grand potentiel en terme de résultats. De plus, prélevé du tissu ovarien pour le congeler ne nécessite pas de délai de mise en route du traitement au contraire de la cryopréservation d'ovocytes matures ou d'embryons. Dans la plupart des cas le tissu ovarien peut être collecté par voie laparoscopique, avec réalisation soit d'une ovariectomie soit de biopsies ovarienne [40]. On peut éventuellement profiter d'une chirurgie de staging pour réaliser cette chirurgie En fait, devant une perte significative de follicules suite à la congélation et surtout la décongélation, il semble préférable de congeler des fragments de cortex de grosse taille ou de réaliser une ovariectomie unilatérale [41]. La cryobiologie s'est développée depuis les années 1960 avec la découverte de nouvelles substances cryoprotectrices et l'apparition de congélateurs automatiques programmables.

Ainsi, un refroidissement lent réalisé par ces automates programmables après équilibration dans un agent cryoprotecteur (diméthylsulfoxide – DMSO, propanediol - PROH) est désormais une méthode bien établie et la congélation de fragments ovariens est devenue une technique fiable en matière de survie folliculaire avec d'après *Newton et al* (1996) une survie de plus de 70% des follicules après congélation – décongélation [42].

Il existe deux principaux types d'utilisation de ces fragments ovariens qui sont l'autogreffe et la croissance folliculaire in vitro :

→ La greffe de fragments ovariens congelés et décongelés laisse espérer une reprise de leurs compétences fonctionnelles permettant de restituer à la fois une sécrétion hormonale endogène et une fertilité. *Baird et al* (1999) ont retrouvé lors d'un essai sur des moutons, une restauration de cycles ovulatoires et un potentiel de fertilité pour une durée d'au moins 22 mois [43] et une descendance a été ainsi obtenue chez la souris, la brebis et le rat [44 – 45]. Plus récemment, deux greffes orthotopiques de fragments ovariens congelés et décongelés ont été rapporté dans l'espèce humaine ayant été suivi d'une reprise de la croissance folliculaire et d'une montée d'oestradiol associé à une diminution de la FSH [46 – 47]. Enfin, en 2003 il a été publié un cas de naissance après grossesse obtenue chez une femme ayant bénéficié de cette méthode de réimplantation de son tissu ovarien 6 ans après le traitement d'une maladie de Hodgkin [48].

La crainte majeure de cette technique est la réintroduction de la maladie cancéreuse par le biais de cellules tumorales présentes dans les fragments ovariens, surtout en cas de pathologie hématologique ou à risque de métastases ovariennes. Cette solution ne parait donc pas envisageable pour toutes les patientes et exige des précautions comme la pratique d'un examen anatomopathologique (recommandation ANAES). Plusieurs études ont néanmoins montré l'absence de signe de contamination tumorale dans le tissu ovarien de patientes traitées pour un cancer hématologique : En 2001, *Kim et al* observaient l'absence d'apparition du cancer chez des animaux suite à la réalisation d'une xénogreffe du tissu ovarien prélevé chez 18 patientes atteintes de lymphomes (13 Hogdkin et 5 non hodgkiniens) tandis que la greffe des ganglions de ces mêmes patientes entraînait toujours

le développement de la maladie chez l'animal [50]. Ils en concluaient que le tissu ovarien prélevé avant traitement chez des patientes traitées pour lymphome ne crée pas un risque de transmission de la maladie par auto transplantation même si cela ne peut être exclu à 100%. En 2006, *Seshadri* et al pratiquent de façon systématique l'analyse anatomopathologique de fragments ovariens prélevés chez 26 femmes avant de débuter leur chimiothérapie pour maladie de Hodgkin. Dans aucun des prélèvements il n'a été identifié un envahissement par des cellules malignes même en cas de localisation sous diaphragmatique (cas de 24 des 26 patientes) [51].

→ Néanmoins, pour éviter de transférer à la femme guérie des cellules somatiques potentiellement à risque, il existe une alternative. Une autre approche consiste à effectuer une maturation folliculaire *in vitro,* afin d'obtenir des ovocytes matures capables d'être fécondés et d'être à l'origine d'un développement embryonnaire complet. La culture des follicules primordiaux peut être faite par culture de tranches d'ovaire, ce qui maintient les interactions entre le follicule et les cellules stromales alentours, ou les follicules peuvent être isolés et mis en culture de façon indépendante, ce qui rend leur utilisation beaucoup plus souple dans le temps pour la répétition des actes d'Assistance Médicale à la procréation (AMP). La maturation ovocytaire *in vitro* a déjà été réussie chez l'animal et la première expérience chez l'être humain date de 1965 par *Edwards* [52]. Puis c'est seulement en 1991 que *Cha* a rapporté la première naissance après recueil d'ovocytes immatures et maturés [53]. Depuis plusieurs grossesses et naissances d'enfants bien portants ont été décrites suite à la maturation de complexes cumulo-ovocytaires de petits follicules antraux ayant permis d'obtenir des ovocytes matures utilisables en Fécondation In Vitro (FIV) [54 – 55]. Par contre les études de cultures folliculaires après congélation décongélation restent peu nombreuses et malgré des avancées encourageantes, chez l'humain, aucune grossesse n'a été obtenue par cette technique avec du tissu ovarien congelé et décongelé contenant des follicules primordiaux.

Enfin, il faut citer une ultime alternative à ces deux stratégies principales d'utilisation du cortex ovarien congelé : il s'agit de la réalisation d'une transplantation hétérotopique

xénogénique. Des fragments de cortex ovarien de moutons et chats ont été transplanté chez des souris immunodéficientes et se sont développés au stade antral. Des études similaires de transplantations de tissu ovarien d'origine humain chez des souris immunodéprimées ont produits des résultats similaires après administration de FSH.

VII.3.1.C / CADRE LEGAL ET INDICATIONS

La conservation de tissu ovarien pour une utilisation future et les autres techniques discutées ci-dessus pour améliorer la fertilité donnent un grand espoir aux enfants traités pour un cancer de pouvoir ultérieurement avoir des enfants quels que soient les traitements qu'ils auront reçu. Cependant, il persiste de nombreuses considérations techniques, mais aussi éthiques qui doivent être considérées avant que ces stratégies deviennent utilisables régulièrement en clinique.

La première considération d'importance est que toute proposition appliquée doit être faite dans le meilleur intérêt de la patiente (de même l'abstention volontaire de recourir à une de ces techniques), ceci tant à court qu'à long terme. Mettre en balance les bénéfices potentiels et les risques à long terme est actuellement difficile. De fait, la faisabilité et le succès de ces techniques restent du domaine de la recherche et plusieurs années sont encore nécessaires pour améliorer ces pratiques et obtenir des résultats satisfaisants pour un grand nombre de patientes. Si on ne propose pas aujourd'hui de conserver du tissu gonadique la fertilité sera avec certitude compromise le moment venu en cas de traitement à fort potentiel stérilisant. Les éventuels effets délétères mettront également plusieurs années à être évalués. Outre la réintroduction de la maladie à l'hôte en cas d'auto transplantation, déjà évoqué plus haut, il s'agit principalement des effets sur la descendance. Plusieurs études ont déjà conclu que les enfants conçus suite à une FIV ou autre procédé semblable ne présentaient pas de risque accru de présenter des anomalies congénitales [55], ni de développer un cancer [56]. Mais évidement reste le problème des nombreuses manipulations faites sur les gonades et les follicules lors des étapes de congélation, décongélation et folliculogénèse *in vitro* qui peuvent peut-être avoir des effets mutagènes. Ainsi la préservation de la fertilité est à envisager et

proposer au cours de la prise en charge du cancer à la fois dans l'optique de la qualité de vie ultérieure et dans le cadre de la recherche scientifique en cours.

La deuxième question à soulever est celle du consentement pour pratiquer ces stratégies. Pour être valide, un consentement doit être signé volontairement après des explications éclairées par une personne compétente. La compétence légale pour signer implique que la personne puisse comprendre les explications données, croient en leur application pour l'enfant concerné et fassent alors un choix éclairé. La complexité des techniques et le peu de temps pour la discussion, l'accaparement de l'esprit par le pronostic vital au moment de la prise en charge initiale, diminuent forcément la validité du consentement dans de telles circonstances. L'âge des patientes peut également compliquer les choses et leur niveau de compréhension doit être évalué pour que la technique puisse être pratiquée en toute conscience et confiance. Dans tous les cas, le consentement des mineures doit être encadré de l'éclairage parental et signé par les parents. Devenu adulte, l'utilisation du tissu conservé sera par contre de leur seul responsabilité et droit. Grundy et al soulignent la nécessité d'obtenir des consentements par étapes successives, ce qui efface nombreuses difficultés de compréhension et évite des décisions précipitées [57]. La première étape est d'obtenir le consentement de prélèvement et congélation. La deuxième, à une date ultérieure, concerne les utilisations possibles du tissu mis en réserve ; Il est également de la plus haute importance d'aborder le devenir du tissu gonadique en cas de décès de l'enfant : celui-ci peut être détruit ou utilisé à des fins de recherche [58].

Le cadre légal de cette activité a par ailleurs été fixé par l'arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en Assistance Médicale à la Procréation (article 2.6) qui stipule que « la congélation d'ovocytes et les prélèvements de fragments d'ovaire en vue de conservation pour une éventuelle AMP ultérieure restent du domaine de la recherche et doivent donc entrer dans le cadre d'un protocole de recherche et faire l'objet d'une demande au CCPPRB ».

Au total, l'indication de congélation de tissu ovarien doit être posée de façon collégiale entre le cancérologue pédiatre, le biologiste de la reproduction et le chirurgien pour ensuite être

proposé à la patiente et/ou à ses parents ; Des explications claires doivent alors leur être données insistant sur le protocole de congélation, de conservation et les incertitudes d'utilisation de ce tissu ovarien. Si il y a acceptation de la patiente et/ou de ses parents, le consentement est signé, le prélèvement réalisé et la conservation faite dans le cadre défini par la loi.

Si plusieurs centres commencent à pratiquer ces stratégies, il manque un consensus national voire international qui guiderait les praticiens pour proposer régulièrement et de façon homogènes ces stratégies de préservation de la fertilité. Des concertations pluridisciplinaires doivent aboutir à de tels consensus comme celle d'Edimbourg par le « Royal College of Obstetricians and Gynaecologists » en 2000 qui a retenu les critères suivants pour proposer une conservation de tissu gonadique :

- 1 : Âge < 30 ans
- 2 : Absence de traitement gonadotoxique antérieur
- 3 : Chance réelle de survie à long terme
- 4 : Traitement à haut risque d'induire une défaillance ovarienne (estimé > 50%)
- 5 : Consentement éclairé signé par le patient ou ses parents si mineur
- 6 : Sérologies HIV et Hbs et Hc négatives
- 7 : Pas d'enfants existants

Au vu des résultats de notre enquête, nous pourrions retenir tous ces éléments et proposer une méthode de préservation de la fertilité quand une dose supérieure à 4 Gy doit être délivrée aux ovaires. Notamment, la congélation de tissu ovarien unilatéral ou bilatérale selon la dose (> ou < 15 Gy). Il est vrai que pour les filles pré pubères, il restera le problème de l'atteinte utérine contre laquelle il n'existe pour le moment pas de réelle proposition en dehors de l'utilisation de cache quand l'absence d'irradiation est carcinologiquement possible.

VII.3.2 / CANCER ET QUALITE DE VIE

L'ensemble de cette étude s'attache à une valeur essentielle en cancérologie pédiatrique : préserver la qualité de vie pour l'enfant traité pour un cancer, avec la nécessité de bien organiser son suivi à long terme ;

Nombreux auteurs (Bhatia et al – 2005 ; Friedman et al – 2005 ; Landier et al – 2005) insistent depuis plusieurs années sur le besoin croissant, compte tenu de l'amélioration de la survie, de prévenir les effets secondaires et d'informer l'enfant et sa famille de ceux-ci de façon précoce au cours du suivi [59 – 60 – 61]. Ceci de manière à organiser ce suivi dans un esprit de multidisciplinarité et d'assurer au mieux à l'enfant puis à l'adulte un bien-être physique, social et psychologique au long cours. Plusieurs équipes ont déjà proposé dans ce but des guides de suivi standardisé au long cours. Par exemple, aux Etats – Unis, « The Children's Oncology Group » (COG) a mis à disposition un tel guide sur internet (www.survivorshipguidelines.org), de même « The United Kingdom Childrens Cancer Study Group » (UKCCSG) et « The scottish Intercollegiate Guidelines Network » (SIGN); Ces guides sont applicables pour tous les jeunes patients qui ont survécu d'un cancer et qui peuvent faire l'expérience d'effets secondaires tardifs plus ou moins attendus. Ils s'adressent aux médecins qui ont pris en charge l'enfant initialement et à ceux qui assurent le suivi et sont amenés à gérer les séquelles. Ces recommandations insistent sur la nécessité d'adapter le suivi de chaque enfant au traitement qu'il a reçu et pour lequel correspond des séquelles attendues d'un certain type (anthracycline et suivi cardiologique, irradiation cervicale et suivi thyroïdien ...).

D'autre part, *Friedman et al* insistent sur la nécessité d'un mode de suivi clinique combiné [61]. Ainsi, un suivi assuré uniquement par le centre hospitalier qui a pris en charge l'enfant au départ permet une surveillance par des médecins possédant des connaissances plus pointues en matière de séquelles et de leur traitement mais est lourd en matière de géopolitique (centre distant du lieu d'habitation, coût d'un tel suivi). Un suivi uniquement assuré par le médecin traitant, s'il est moins contraignant, sera moins adapté aux éléments spécifiques d'éducation de la santé directement liés au cancer. La combinaison d'un suivi

par le centre hospitalier et les médecins suivants l'enfant puis l'adulte pour ses soucis de santé habituel est certainement le modèle permettant un suivi spécifique adéquat et rassurant. Dans l'exemple de la fertilité, le médecin traitant doit référer au centre pour connaître les difficultés éventuelles que peut rencontrer la jeune femme à avoir des enfants et ainsi se mettre en contact avec le gynécologue obstétricien pour adapter le suivi. Ce modèle de suivi combiné semble également le plus approprié à défaire les barrières qui gênent au suivi comme la mauvaise connaissance de sa maladie et du traitement par le patient, les incertitudes des médecins généralistes quant aux attitudes appropriées spécifiques. Etablir d'emblée un suivi dans un contexte de dialogue médical est en fait la clé de la prise en charge globale au long cours.

Enfin, le dernier point soulevé par les divers auteurs est que des études prospectives longitudinales sur les survivants permettra de mieux comprendre la physiopathologie des séquelles et de déterminer les interventions qui peuvent les prévenir ou les éviter pour améliorer la qualité de vie au long cours. La recherche sur les survivants doit s'effectuer en parallèle d'un suivi clinique prolongé, avec réalisation d'une collection des données de façon à permettre leur analyse dont les équipes soignant les cancers de l'enfant pourront se servir pour optimiser leur pratique. Ainsi, en matière de fertilité, on pourrait imaginer d'inclure en fin de traitement les patientes dans une cohorte de suivi avec un questionnaire à compléter et renvoyer au centre de référence en faisant suivre les changements d'adresse pour un bon suivi de cohorte. Le rythme d'envoi des questionnaires pourrait être de 5 ans par exemple. Au bout de plusieurs années, l'analyse des données recueillies devrait permettre de tirer des informations médicales intéressantes pour adapter les pratiques. Dans le cadre de la Société française de cancérologie de l'Enfant (SFCE), un groupe de travail « suivi à long terme » a été créé. Il a été suggéré la nécessité du suivi prospectif à long terme dans une optique de prise en charge des séquelles et d'instaurer ce suivi dés la fin du traitement puis de le rappeler à la fin du suivi carcinologique via deux types de documents remis au patient et à ses parents : un résumé d'observation à partir des documents élaborés au centre hospitalier référant à donner en fin de traitement et à nouveau en fin de suivi pour que le malade soit

bien au courant de son affection et des traitements reçus et puisse présenter cela à tout médecin amené à le prendre en charge ; une fiche de surveillance « organes à risques » incluant des conseils de prévention (Compte rendu de la SFCE – novembre 2006). En parallèle doit s'installer un groupe de suivi de cohorte prospectif.

VIII. CONCLUSION

Aujourd'hui, de nombreux enfants chez lesquels a été diagnostiqué un cancer peuvent espérer guérir. A long terme, ils risquent de connaître le développement de séquelles secondaires aux traitements. Les troubles de la fertilité en particulier risquent de perturber le déroulement de leur vie d'adulte et d'entraîner des désordres psychologiques. Il est donc impératif de connaître les situations à risque pour tenter au mieux une prévention ou un traitement efficace précocement. Le recours à une irradiation sous diaphragmatique est une situation à risque plus ou moins important. Si la radiothérapie est limitée à l'abdomen, les doses données aux ovaires et à l'utérus restent inférieures au seuil de risque. Dans cette situation, la fertilité des patientes sera donc le plus souvent normale. Néanmoins, cette donnée est à nuancer selon la somme des autres traitements reçus et en particulier aux doses d'alkylants qui peuvent également induire une apoptose accrue des follicules ovariens. Il est donc nécessaire de considérer l'ensemble de la prise en charge et de s'appuyer sur des dosages biologiques comme l'inhibine B pour être plus confiant. Lorsque la radiothérapie concerne le pelvis, le risque de subfertilité est significativement plus important mais des grossesses sont possibles. Si idéalement la dose aux ovaires doit être inférieure à 4 Gy, des femmes peuvent avoir des enfants après des doses un peu supérieures. En ce qui concerne l'utérus, des grossesses sont rares mais possibles même après des doses élevées d'irradiation (25 Gy). Dans ce cas, il est nécessaire de surveiller la grossesse de façon très rapprochée en prévenant des risques encourus par la mère et le bébé et il faut préférer la césarienne pour l'accouchement. Ces résultats sont encourageants mais ne doivent pas faire diminuer les efforts de prévention : les doses délivrées aux ovaires et à l'utérus doivent être minimiser au plus possible par le recours à des caches ou à une transposition et si les doses estimées apparaissent trop élevées (> 15Gy) il semble licite de proposer une cryopréservation de cortex ovarien tout en prévenant bien la patiente et ses parents de l'incertitude de cette méthode à ce jour. L'évaluation prospective des doses reçues par les organes génitaux doit devenir le guide des indications de prise en charge et

de suivi. Alors, permettre une fertilité normale après irradiation abdomino-pelvienne est un enjeu réalisable. Il nécessite les soins attentifs des radiothérapeutes, des oncologues puis des obstétriciens.

REFERENCES

[1] Campbell J, WallaceWHB, Bhatti LA, Stockton DL, Rapson T, Brewster DH. Childhood Cancer in Scotland: Trends in incidence, mortality and survival 1975- 1999; NHS Scotland Information and Statistics Division, Edinburgh 2004.

[2] Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, de Lumley L, Demeocq F, Freycon F, Gembara P, Goubin A, Le Gall E, Pillon P, Sommelet D, Tron I, Lacour B.
Cancer incidence among adolescents in France. Pediatr Blood Cancer. 2004; 43(7):742-8.
Cancer incidence among children in France, 1990-1999. Pediatr Blood Cancer. 2004 Dec; 43(7):749-57.

[3] Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, Smithson WA, Robison LL. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2001; 19(13): 3163-72.

[4] Gougeon A. Physiologie ovarienne. Encyclopédie Médico Chirurgicale. Edité par Elsevier, Paris, 1998 ; Gynécologie, 30-A-05,8p.

[5] Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005; (34):64-8. Review.

[6] Himelstein-Braw R, Peters H, Faber M. Influence of irradiation and chemotherapy on the ovaries of children with abdominal tumours. Br J Cancer. 1977; 36(2) : 269-75.

[7] Apperley JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. Blood Rev. 1995; 9(2) : 93-116.

[8] Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(11): 5307-14.

[9] Brougham MF, Wallace WH. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. Br J Haematol. 2005; 131(2): 143-55.

[10] Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. Am J Epidemiol. 1999; 150(3): 245-54.

[11] Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62(3): 738-44.

[12] Shalet SM, Beardwell CG, Jones PH, Pearson D, Orrell DH. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. Br J Cancer. 1976; 33(6): 655-8

[13] Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. Br J Radiol. 1989; 62(743): 995-8.

[14] Russel LB, Stelzner KF, Russel WL.
Influence of dose rate on radiation effect on fertility of female mice. Proc Soc Exp Biol Med. 1959;102: 471-9.

[15] Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. Cancer. 1976; 37: 1111-25.

[16] Critchley HO, Wallace WH, Shalet SM, Mamtora H, Higginson J, Anderson DC. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1992; 99(5): 392-4.

[17] Fajardo. Pathology of radiation injury. Female reproductive organs (chap 9). pp 1O8-128. Strenberg: Masson monographics in diagnostic pathology MMDP; 1982.

[18] Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Müller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83(1): 96-102.

[19] Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH
Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. Br J Obstet Gynaecol. 1999; 106(12): 1265-72.

[20] Letur-Könirsch H, Guis F, Delanian S. Uterine restoration by radiation sequelae regression with combined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study. Fertil Steril. 2002; 77(6):1219-26.

[21] Li FP, Gimbrere K, Gelber RD, Sallan SE, Flamant F, Green DM, Heyn RM, Meadows AT. Outcome of pregnancy in survivors of Wilms' tumor. JAMA. 1987; 257(2): 216-9.

[22] Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DA, Holmes GE, Holmes FF, Latourette HB, Meigs JW, Strong LC, Myers MH. Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms' tumor and their relatives. Med Pediatr Oncol. 1988; 16(4):233-40.

[23] Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. Int J Cancer. 1989; 43(3): 399-402.

[24] Green DM, Fiorello A, Zevon MA, Hall B, Seigelstein N. Birth defects and childhood cancer in offspring of survivors of childhood cancer. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997; 151(4): 379-83.

[25] Kalapulakal J, Peterson S, Peabody E, Thomas P, Green D, D'Angio g, Breslow N. Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivors: a report from the National Wilms Tumor Study. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2004; 58(5): 1364-68.

[26] Pridjian G, Rich NE, Montag AG. Pregnancy hemoperitoneum and placenta percreta in a patient with previous pelvic irradiation and ovarian failure. Am J Obstet Gynecol. 1990; 162(5): 1205-6.

[27] Dodds L, Marrett LD, Tomkins DJ, Green B, Sherman G. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. BMJ. 1993; 307(6897): 164-8.

[28] Gabriel DA, Bernard SA, Lambert J, Croom RD. Oophoropexy and the management of Hodgkin's disease. A reevaluation of the risks and benefits. Arch Surg. 1986; 121(9): 1083-5.

[29] Husseinzadeh N, Nahhas WA, Velkley DE, Whitney CW, Mortel R. The preservation of ovarian function in young women undergoing pelvic radiation therapy. Gynecol Oncol. 1984; 18(3): 373-9.

[30] Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. Cancer. 1999; 86(10): 2138-42.

[31] Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, Rucinski J. A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. Fertil Steril. 2003; 80(1): 193-8.

[32] Visvanathan DK, Cutner AS, Cassoni AM, Gaze M,Davies MC. A new technique of laparoscopic ovariopexy before irradiation. Fertil Steril. 2003; 79(5): 1204-6.

[33] Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH.Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002; 16(2): 311-34.

[34] Porcu E, Fabbri r, Seracchioli R, Ciotti PM, Magrini O, Flamigni C. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. Fertil Steril 1997; 68: 724-6.

[35] Tucker M, Morton P, Liebermann J. Human oocyte cryopreservation: a valid alternative to embryo cryopreservation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 113: 524-7.

[35] Linch DC, Roger GG, Tulandi T, Tan S, Hancock SL. Hodgkin's Lymphoma: Choice of Therapy and Late Complications. American Society of Hematology- Hematology 2000: 205-22.

[37] Oktay K, Newton H, Mullan J, Gosden RG. Development of human primordial follicles to antral stages in SCID/hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. Hum Reprod.1998; 13(5):1133-8.

[38] Peters H, The effect of radiation early in life on the morphology and reproductive function of the mouse ovary. In Mc Laren A, Advances in reproductive Physiology, Logos Press, London, 1969; 4: 149- 185.

[39] Ataya K, Rao LV, Lawrence EKimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. Biol Reprod. 1995; 52(2):365-72.

[40] Meirow D, Fasouliotis SJ, Nugent D, Schenker JG, Gosden RG, Rutherford AJ. A laparoscopic technique for obtaining ovarian cortical biopsy specimens for fertility conservation in patients with cancer. Fertil Steril. 1999; 71(5): 948-51.

[41] Kim SS. Ovarian tissue banking for cancer patients. To do or not to do? Hum Reprod. 2003; 18(9): 1759-61.

[42] Newton H, Aubard Y, Rutherford A, Sharma V, Gosden R. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. Hum Reprod. 1996; 11(7): 1487-91

[43] Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C. Endocrinology. 1999; 140(1): 462-71.

[44] Carroll J, Whittingham DG, Wood MJ, Telfer E, Gosden RG. Extra-ovarian production of mature viable mouse oocytes from frozen primary follicles. J Reprod Fertil. 1990; 90(1): 321-7.

[45] Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. Hum Reprod. 1994; 9(4): 597-603.

[46] Aubard Y, Lavignac C, Grandjean MH, Piver P, Teissier MP. Orthotopic autografts of ovarian slices in pregnant rats Contracept Fertil Sex. 1996; 24(11): 852-5

[47] Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. N Engl J Med. 2000; 342(25): 1919.

[48] Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, Watson AJ, Clayton JA, Harris M, Gosden RG,Shalet SM. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. Lancet. 2001; 357(9263): 1172-5.

[49] Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonckt A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue.Lancet. 2004; 364(9443): 1405-10.

[50] Kim SS, Radford J, Harris M, Varley J, Rutherford AJ, Lieberman B, Shalet S, Gosden R. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. Hum Reprod. 2001; 16(10): 2056-60.

[51] Seshadri T, Gook D, Lade S, Spencer A, Grigg A, , McKendrick J, Mitchell P, Stern C, Seymour JF. Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield. Br J Cancer. 2006; 94(7): 1007-10.

[52] Edwards RG. Maturation in vitro of human ovarian oocytes. Lancet. 1965; 2(7419): 926-9.

[53] Cha KY, Han SY, Chung HM, Choi DH, Lim JM, Lee WS, Ko JJ, Yoon TK. Pregnancies and deliveries after in vitro maturation culture followed by in vitro fertilization and embryo transfer without stimulation in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2000; 73(5): 978-83.

[54] Chian RC, Gulekli B, Buckett WM, Tan SL Pregnancy and delivery after cryopreservation of zygotes produced by in-vitro matured oocytes retrieved from a woman with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 2000; 16(8): 1700-2.

[55] Serafini P.Outcome and follow-up of children born after IVF-surrogacy. Hum Reprod Update. 2001; 7(1): 23-7.

[56] Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod. 2000; 15(3): 604-7

[57] Grundy R, Larcher V, Gosden RG, et al. Personal practice: Fertility preservation for children treated for cancer (2): ethics of consent for gamete storage and experimentation. Arch Dis Child 2001 ; 84: 360-2.

[58] Wallace WH, Walker DA. Conference consensus statement: ethical and research dilemmas for fertility preservation in children treated for cancer. Hum Fertil (Camb) 2001; 4(2): 69-76.

[59] Bhatia S, Meadow AT. Long-term follow-up childhood cancer survivors: future directions for clinical care and research. Pediatr Blood Cancer 2006; 46:143-48.

[60] Landier W, Wallace W, Hudson M. long-term follow-up of pediatric cancer survivors: education, surveillance, and screening. Pediatr Blood Cancer 2006; 46: 149-58.

[61] Friedman D, Freyer D, Levitt G. Models of care for survivors of childhood cancer. Pediatr Blood Cancer 2006; 46: 159-68.

ANNEXES

1 / Figure n° 1 et 2 : concernant les mécanismes d'action des radiations ionisantes (p 81–83)

2 / Figure n° 3 : l'axe hypothalamo hypophyso ovarien (p 84)

3 / Figure n° 4 : illustrant la variation des doses stérilisantes en fonction de l'âge (p 85)

4 / Schémas de différents outils avec lesquels nous avons travaillé pour récupérer les données de dosimétrie. On constate l'évolution au cours du temps avec des outils de plus en plus modernes et performants (p 86 - 88)

5 / Représentations sous formes de calques projetés sur un schéma d'anatomie où sont représentés les ovaires et l'utérus des champ d'irradiation abdomino ± pelvien réalisé lors du traitement des patientes considérées dans l'étude (p 90 – 94)

6 / Modèle utilisé pour l'estimation des doses reçues par les ovaires et l'utérus (p 97 – 99)

7 / Fiche de recueil (p100)

8 / Lettre d'information et Questionnaire envoyé aux patientes (p 102)

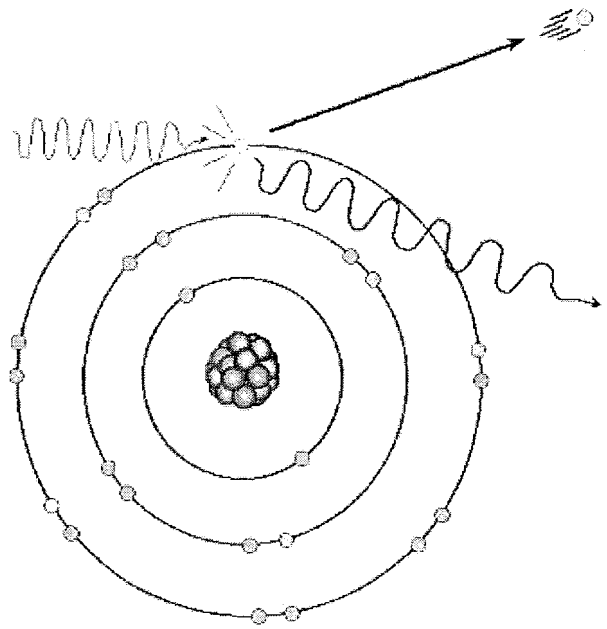
9 / Tableaux des résultats (p 104- 105)

Figure n°1 :

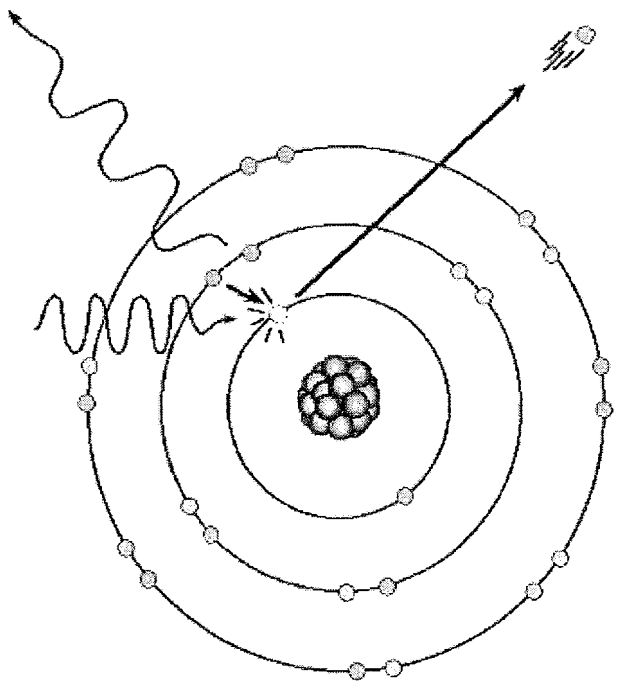
Principales interactions photons – matière

I / PHASE PHYSIQUE

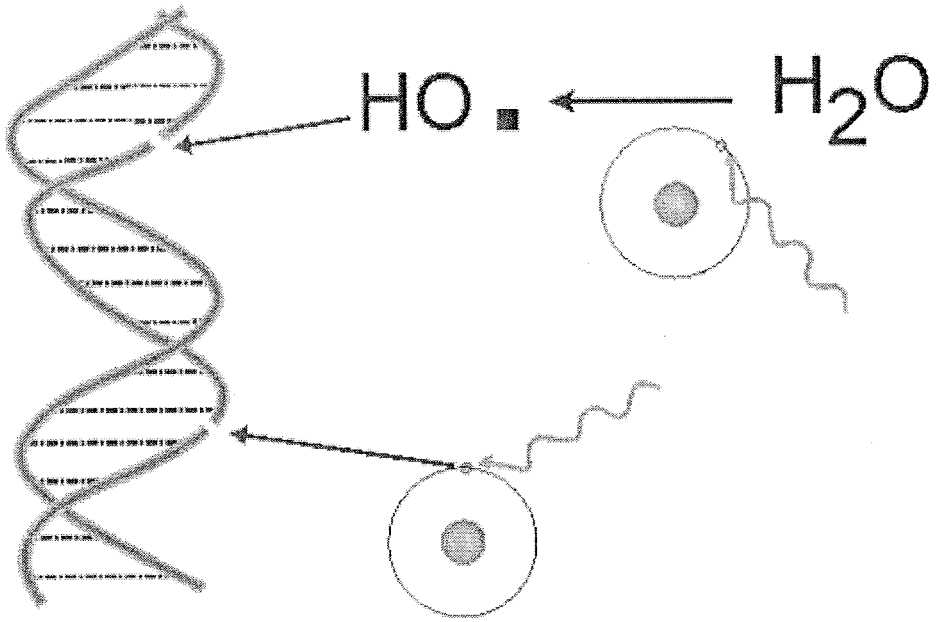
- **EFFET COMPTON (photon de 0,3-10MV) +++ : le photon délivre seulement une partie de l'énergie à un électron d'une couche externe orbitale (compton)**



- **EFFET PHOTO-ELECTRIQUE (Photons < 300Kv) : le photon délivre toute son énergie à un électron d'une couche interne**



II / PHASE CELLULAIRE : LESION DE L'ADN



Effet direct : (en bas de la figure) intéraction de la molécule d'ADN et d'un électron (en rouge) mis en mouvemement à la suite de l'absorption d'un photon (en vert).

Effet indirect : un électron (en rouge) mis en mouvement à la suite de l'absorption d'un photon (en vert) intéragit avec une molécule d'eau. Il y a production d'un radical, par exemple **HO•** lequel à son tour provoque une lésion au niveau de la molécule d'ADN.

Figure n ° 2 :

Séquences induites par les radiations ionisantes

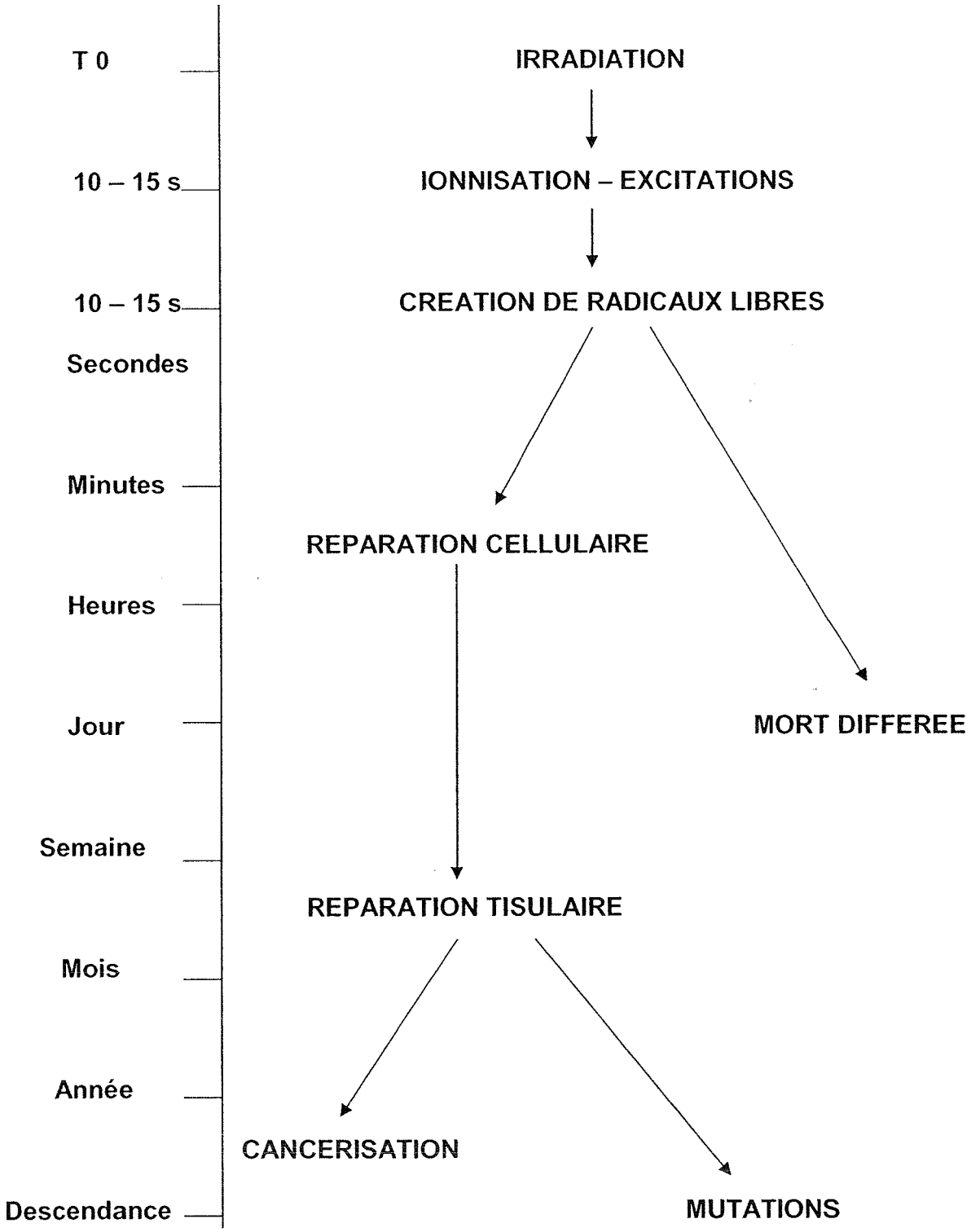


Figure n° 3 :

Représentation fonctionnelle simplifiée de l'axe hypothalamo hypophyso ovarien

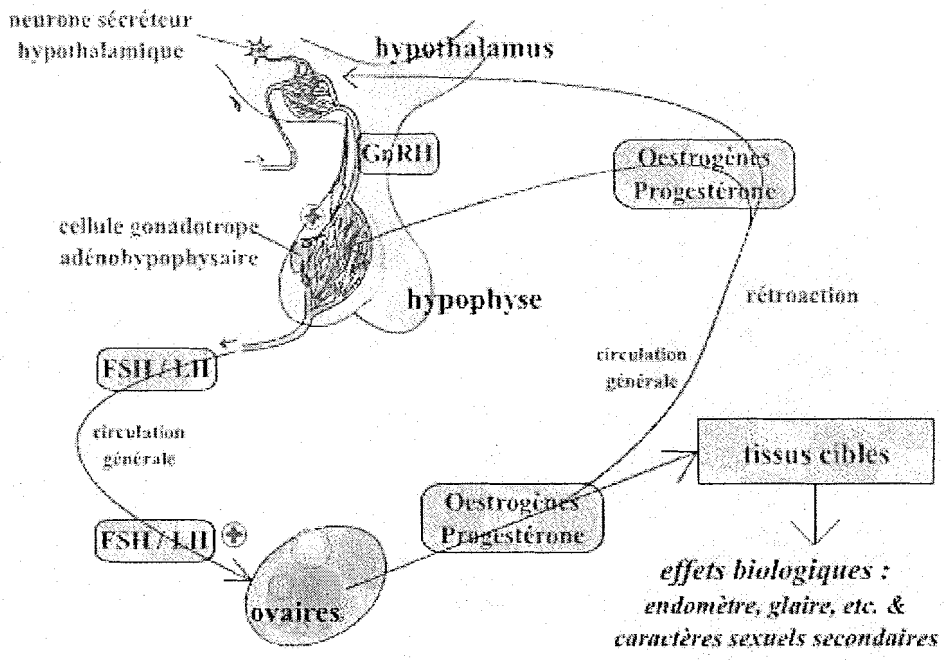
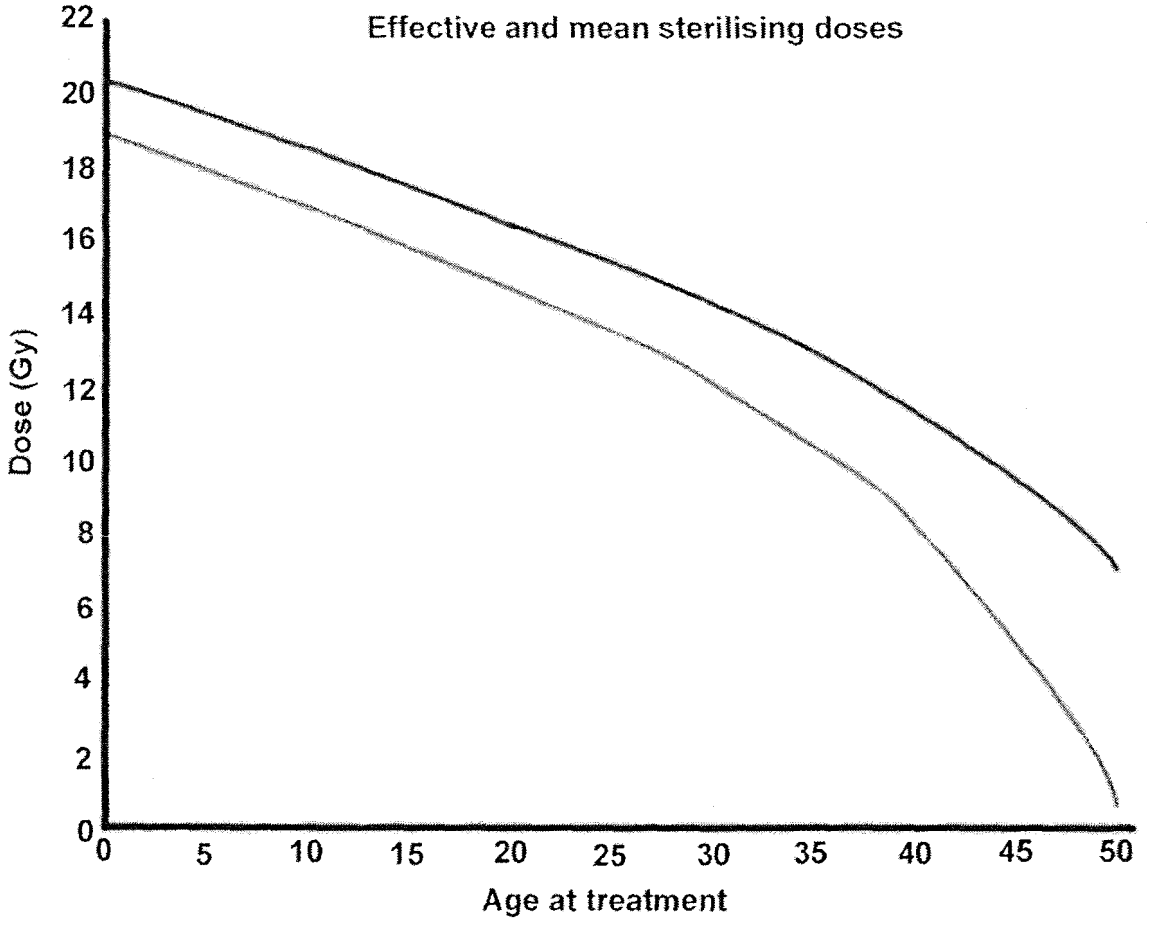
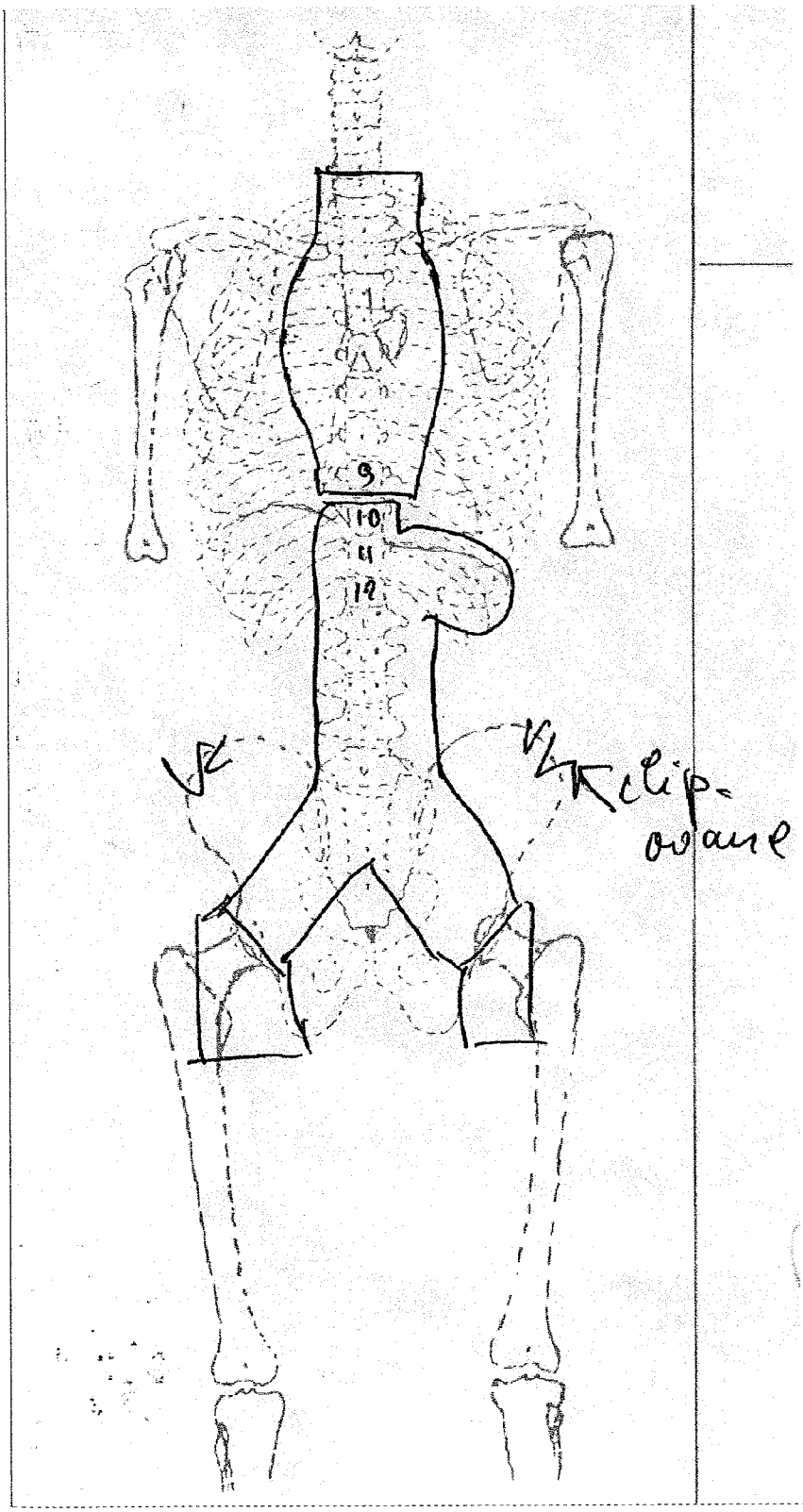


Figure n° 4

Dose d'irradiation effective (rouge) et moyenne (bleue) responsable d'une stérilisation pour un âge donné au moment du traitement

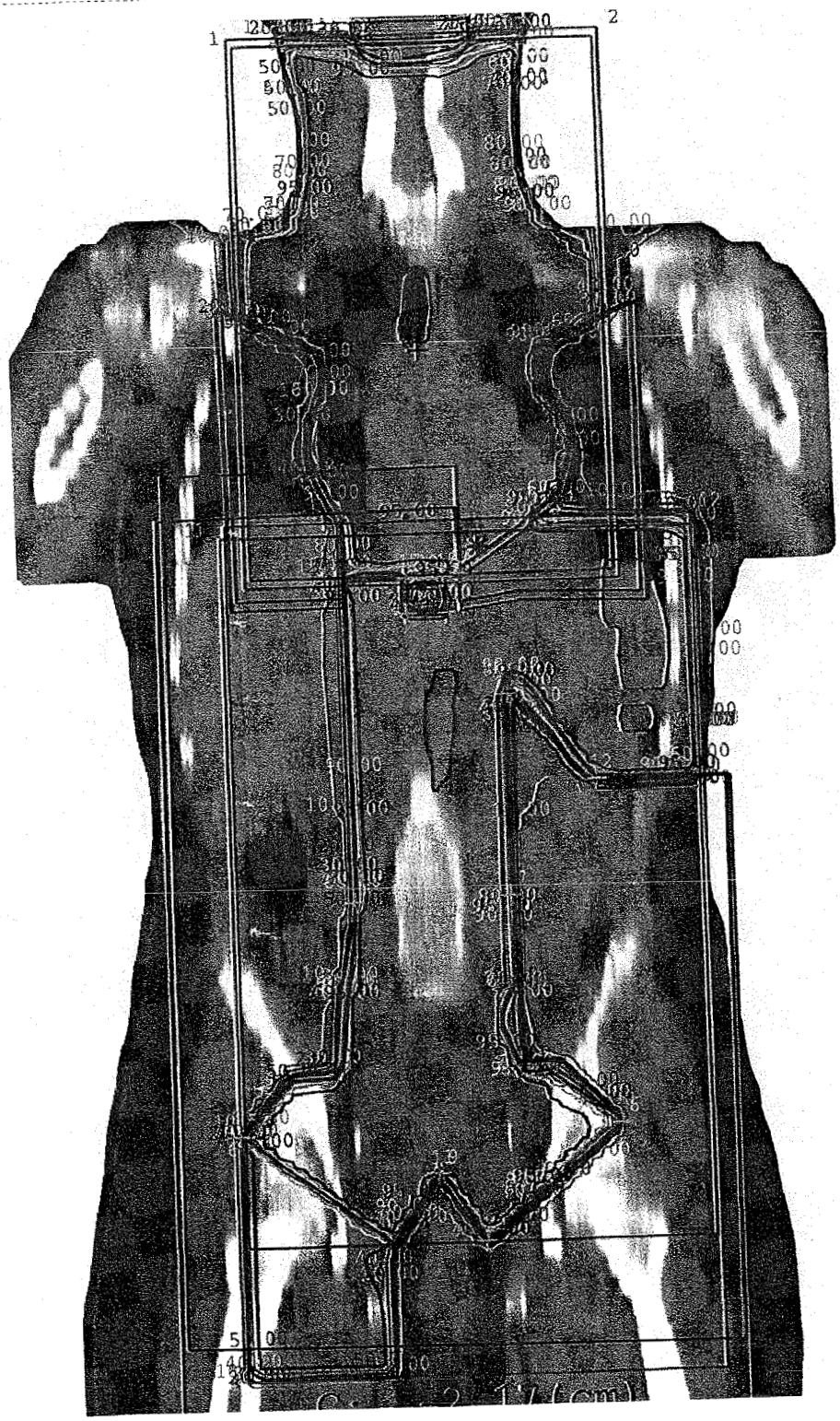


Extrait de l'article « Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies » par M.F.H. Broughham and W.H.B. Wallace (bjh 2005; 131: 143-155) [61]



Commentaire :
Exemple de fiche de traitement nous ayant permit pour les patientes traitées dans les années 70/80 de déterminer le champ d'irradiation ;
Ici une irradiation pour maladie de Hodgkin avec un champ médiastinal + lombo splénique + illiaque et inguinale bilatérale.
On voit par ailleurs notifié la position des ovaires déplacés en dehors du champ et repérés sur une radio par des clips.

En parallèle sur ces fiches de traitement sont notées les autres modalités d'irradiation (type de rayonnement, doses reçues, incidence des rayons, cache éventuel)

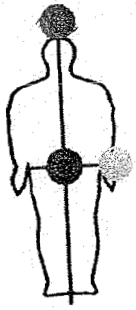


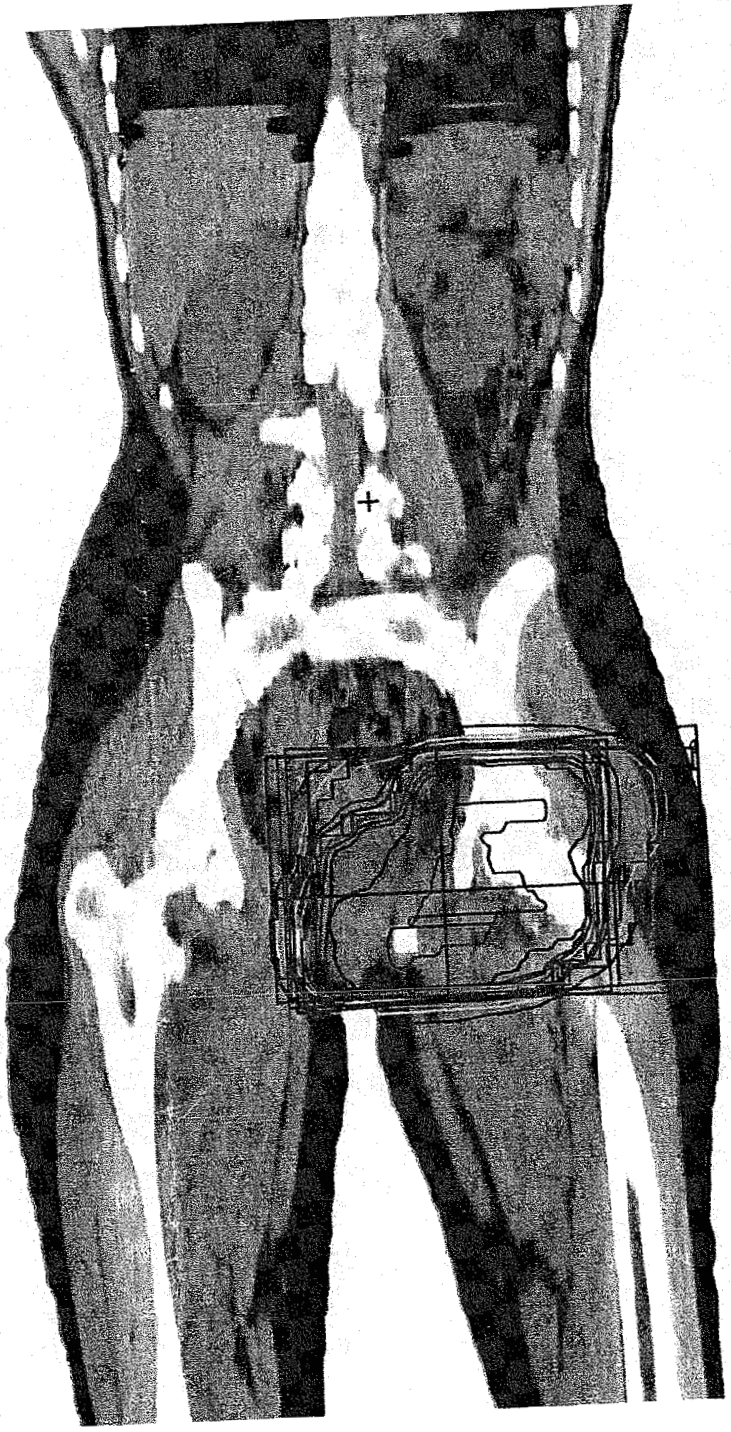
Commentaire :

Commentaire :
Exemple en coupe sagittale de dosimétrie récente (2002) pour une irradiation en barre lombo splénique + iliaque bilatérale + inguinale droite.

Chaque ligne de couleur délimite une zone irradiée avec le même pourcentage de la dose prescrite sur le CTV (volume cible anatomo clinique).
Par exemple : en violet est délimitée la zone à 95% de la dose prescrite. En jaune, 90% de la dose prescrite ...

...

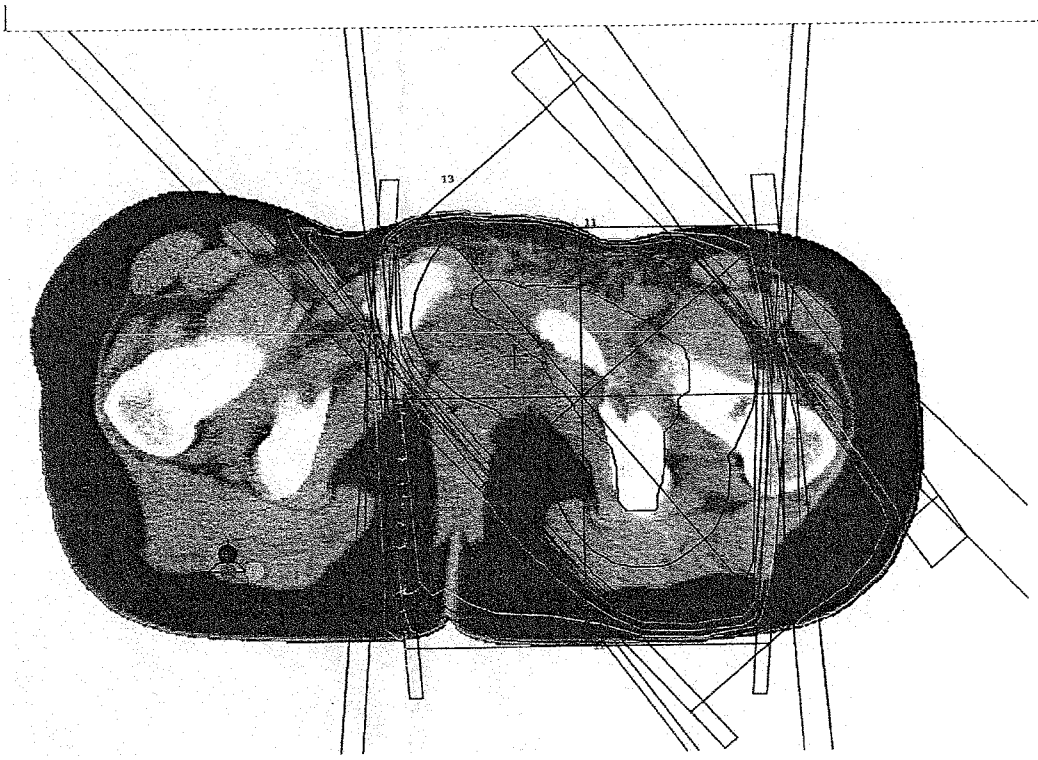




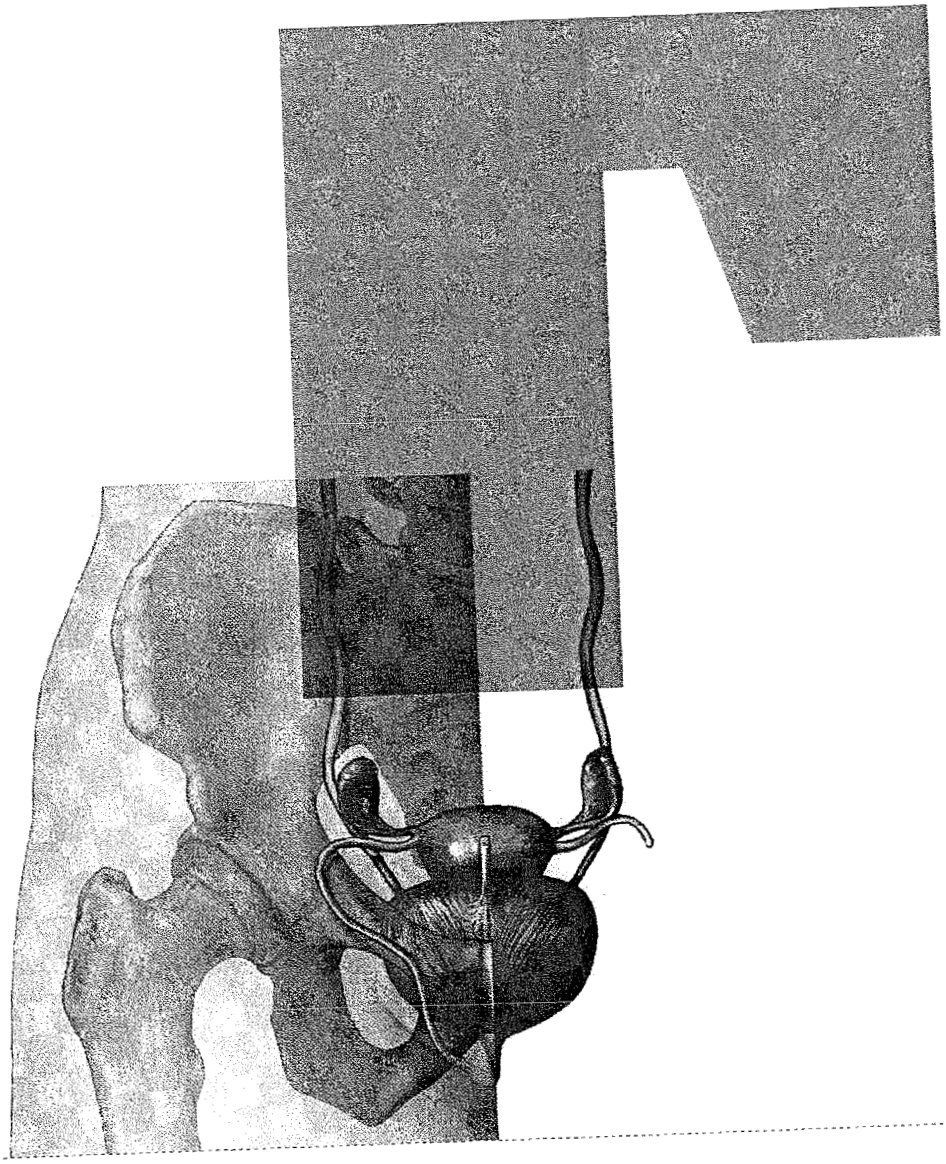
Commentaire : Autre Autre exemple en coupe sagittale de dosimétrie récente (2005) concernant une irradiation de la branche ilio pubienne gauche)

L'étendu des courbes de dosimétries montre parfaitement que l'ovaire gauche était en plein champ s'il n'avait été retiré et le droit en limite de champ ; la dose reçue par l'utérus peut elle être estimée de 40 à 90 % de la dose prescrite qui était de 45G

Son pronostic fonctionnel apparaît donc compromis.

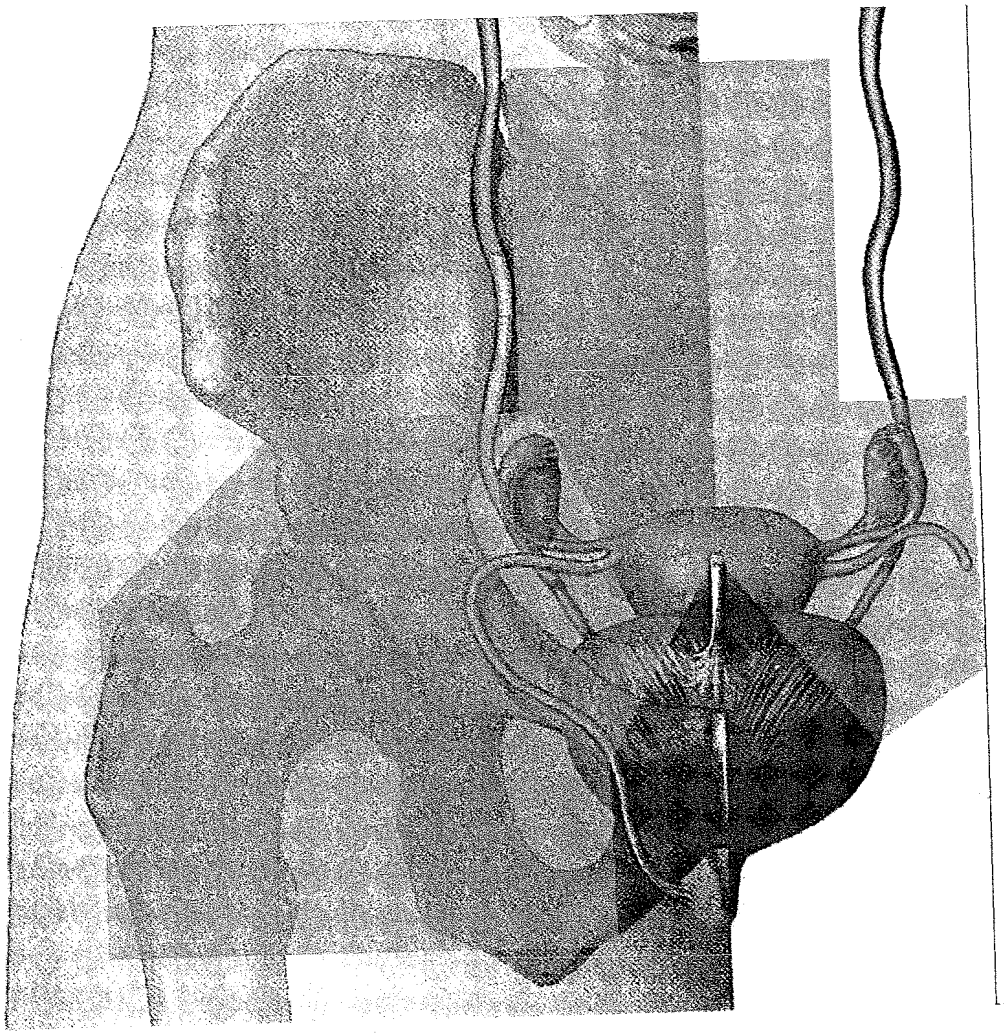


Commentaire : . Ici, il s'agit du même plan (irradiation de la branche ilio pubienne gauche) de traitement que la page précédente mais vu en coupe longitudinale.

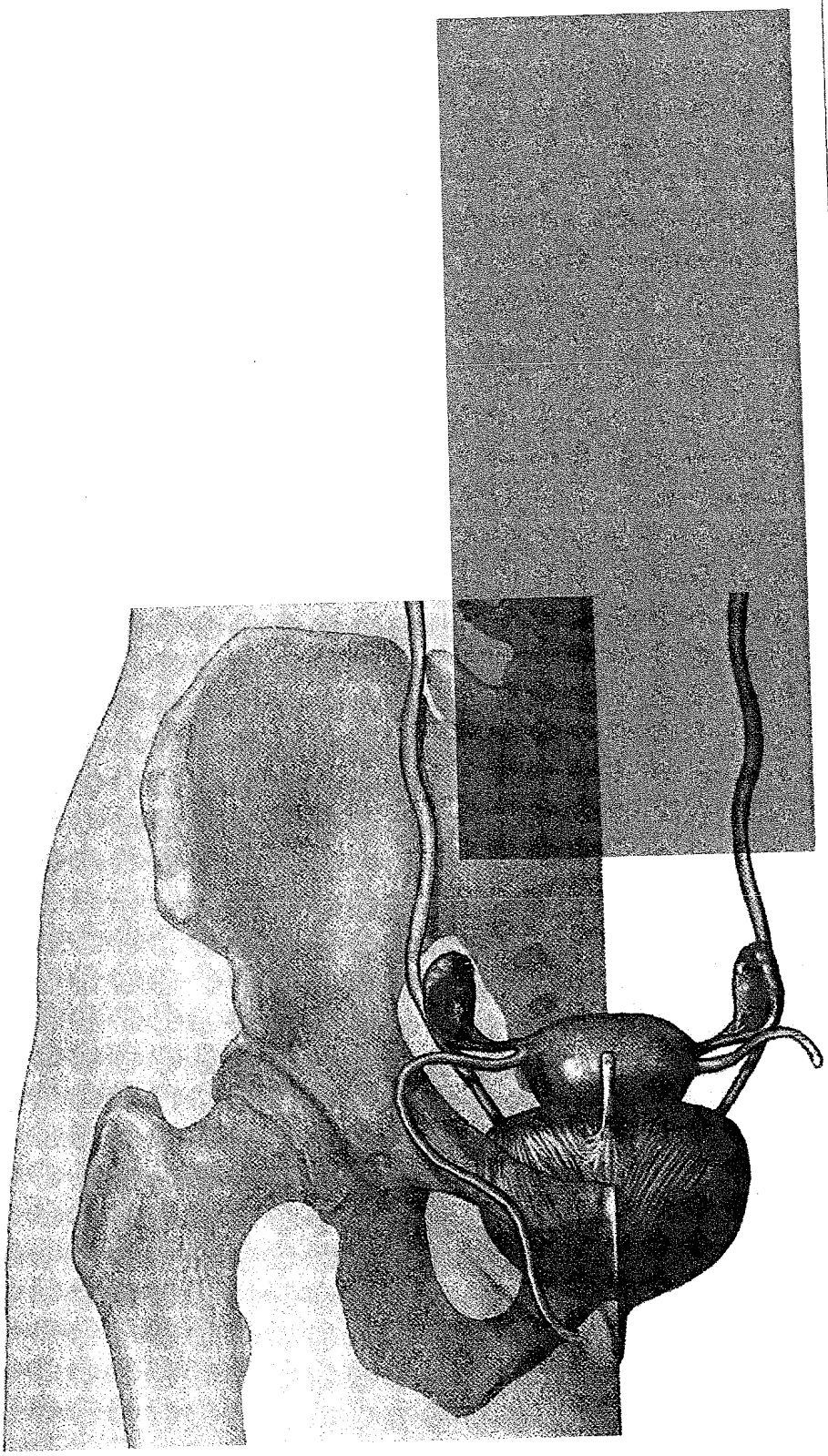


Commentaire : Schéma placé en calque sur un modèle anatomique avec représentation des repaires osseux mais aussi des organes génitaux internes (ovaires et utérus) d'une irradiation lombo splénique.

La limite inférieure de la barre peut variée d'une patiente à l'autre (L5/S1 ou S1/S2)

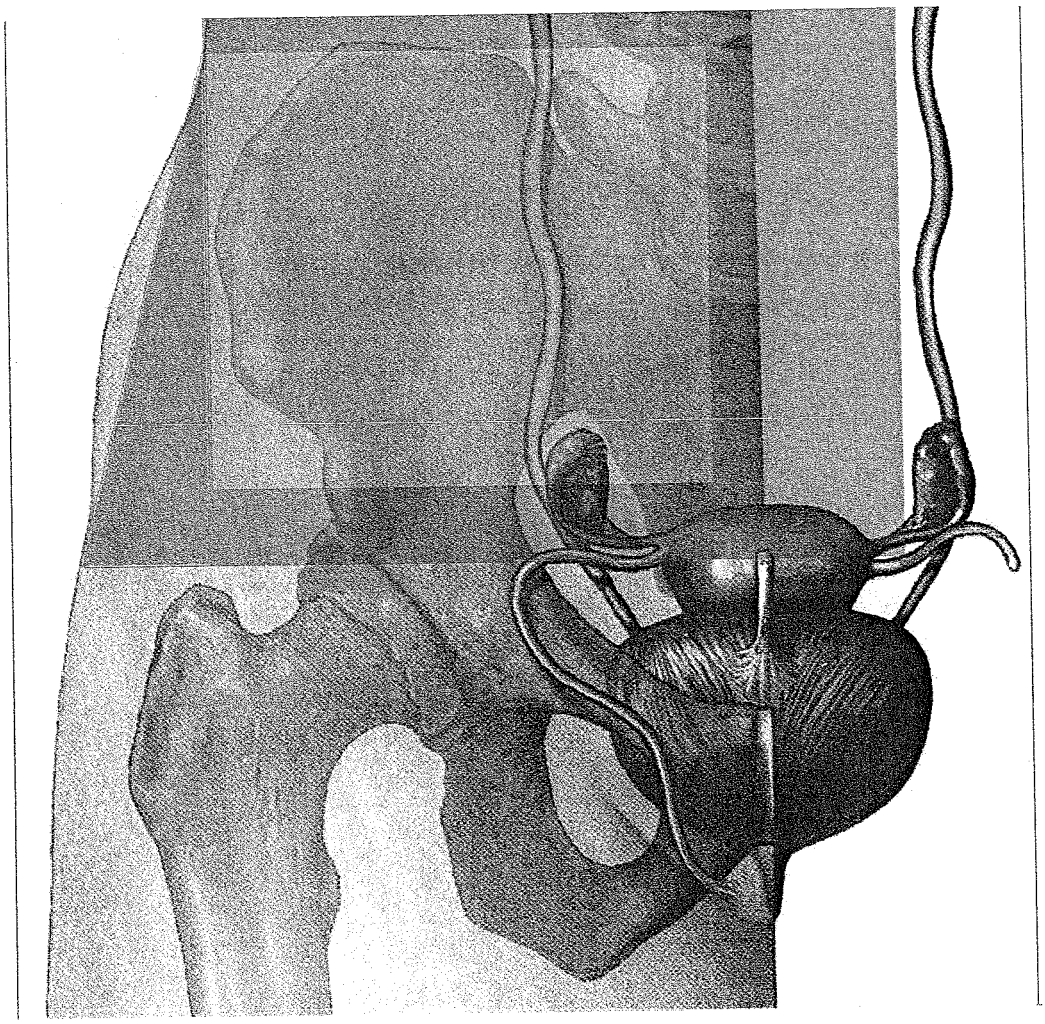


Commentaire : Schéma de l'irradiation iliaque bilatérale et inguinale droite

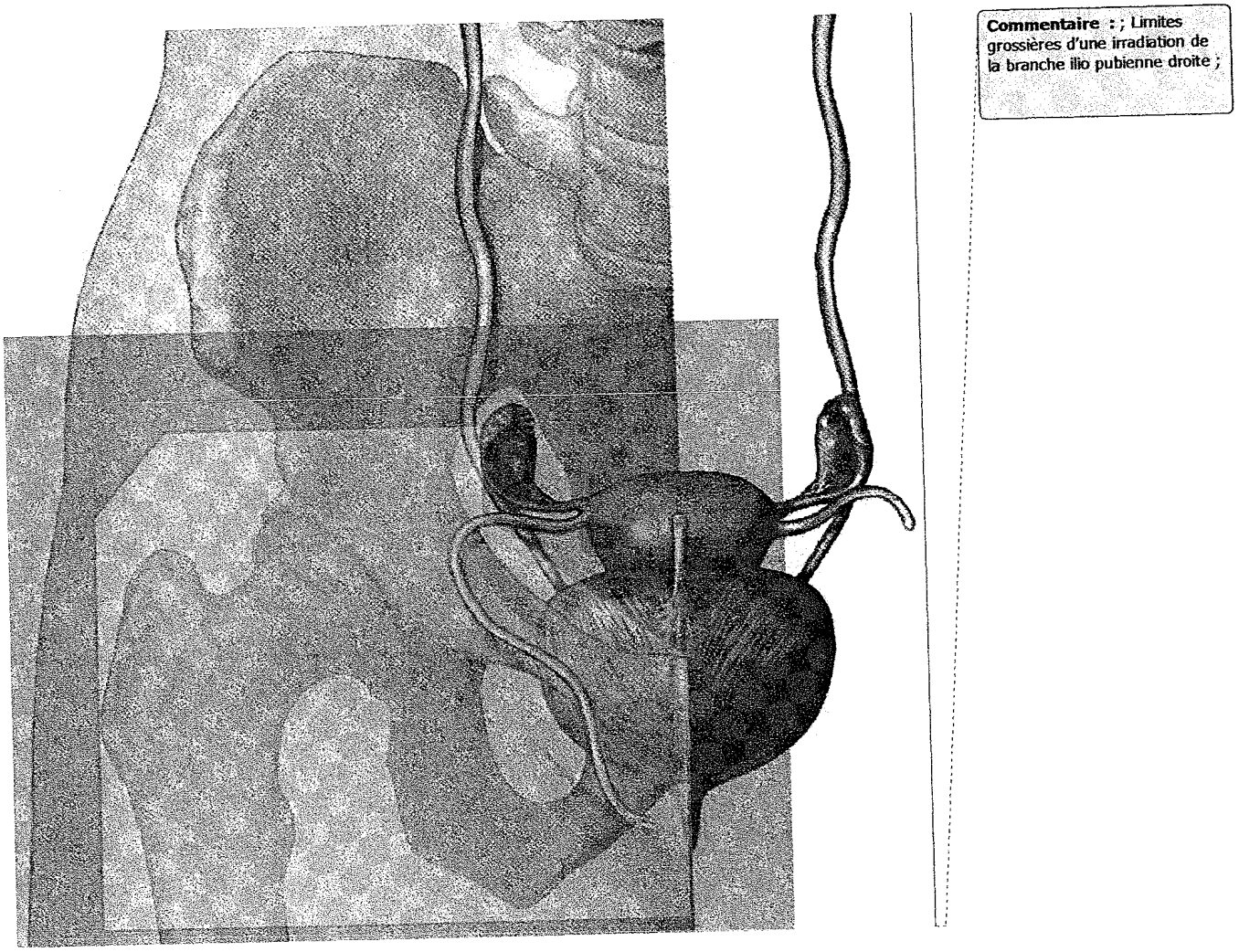


Commentaire : En cas d'irradiation de la loge rénale, les limites inférieures sont souvent vers L5/S1 et en latéral dépasse la ligne médiane de façon à inclure toute la colonne vertébrale.

Plus rarement c'est l'ensemble de la cavité abdomino pelvienne qui était irradié (cas des ruptures capsulaires)



Commentaire : Limites grossières d'une irradiation de l'aile iliaque droite.
La zone orange indique la zone d'irradiation aux doses les plus fortes de 100 à 80%.



Commentaire : ; Limites grossières d'une irradiation de la branche ilio pubienne droite ;

ESTIMATION DES DOSES RECUES PAR DIFFUSION DU RAYONNEMENT EN CAS DE TRAITEMENT PAR UN CHAMP LOMBOAORTIQUE (maladie de Hodgkin) OU PAR IRRADIATION D'UNE LOGE RENALE (néphroblastome)

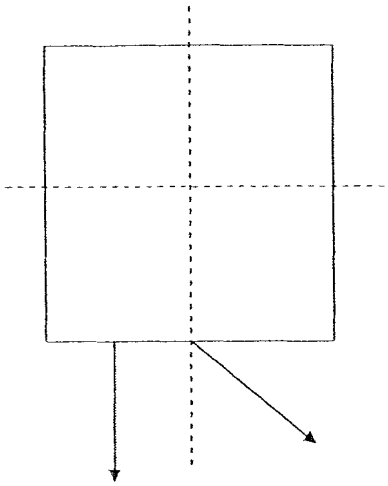
Sur les 4 pages suivantes sont présentés les modèles élaborés par les physiciens pour estimer la dose reçue respectivement par l'utérus (dose dans l'axe du champ) et par les ovaires (dose dans la diagonale du champ). Ce dans le cadre d'une irradiation en barre lomboaortique (champ 7x15) et d'une irradiation de loge rénale (champ 15X15).

Compte tenu des limites de champs retrouvées figurant sur les feuilles de traitement des patientes et de l'estimation de la position anatomique des ovaires (en regard de S2-S3) et de l'utérus (base supérieure en regard de S3-S4) chez les patientes, on a estimé des distances « limite de champ – ovaire » variant de 2 à 2.5 cm chez les petites filles traitées pour néphroblastome et de 3 à 4cm chez les adolescentes traitée pour maladie de hodgkin. On a estimé par ailleurs les distances « limite de champ – utérus » de l'ordre de 3 à 4cm pour les enfants et 4 à 5cm pour les adolescentes. Ces estimations ont été faite en s'aidant de coupe de scanner et radio standard de patientes du même âge. La donnée de profondeur n'a pas été prise en compte vu le peu de modification qu'elle apportait.

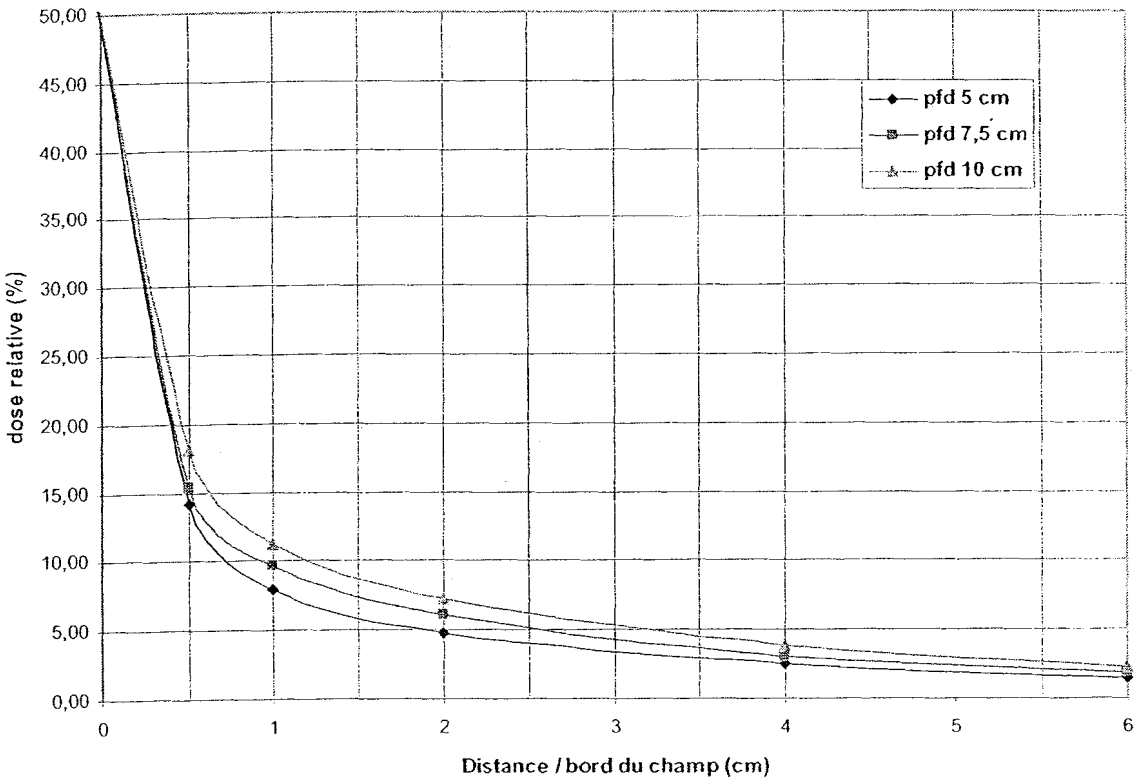
En reportant ces distances sur l'axe des abscisses nous avons regardé en ordonnée le pourcentage de dose diffusée correspondant et ensuite nous avons calculé pour chaque patiente la dose correspondante en gray en fonction de la dose totale administrée.

Dose sur l'axe par rapport au centre du champ

20/12/006
Matériels
Chambre : CC13 Wellhoffer
Electromètre : PTW unidos
Precise, X6
Fantome d'eau solide



Dose relative sur l'axe

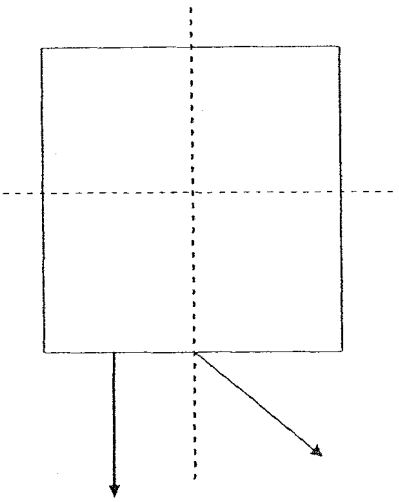


S

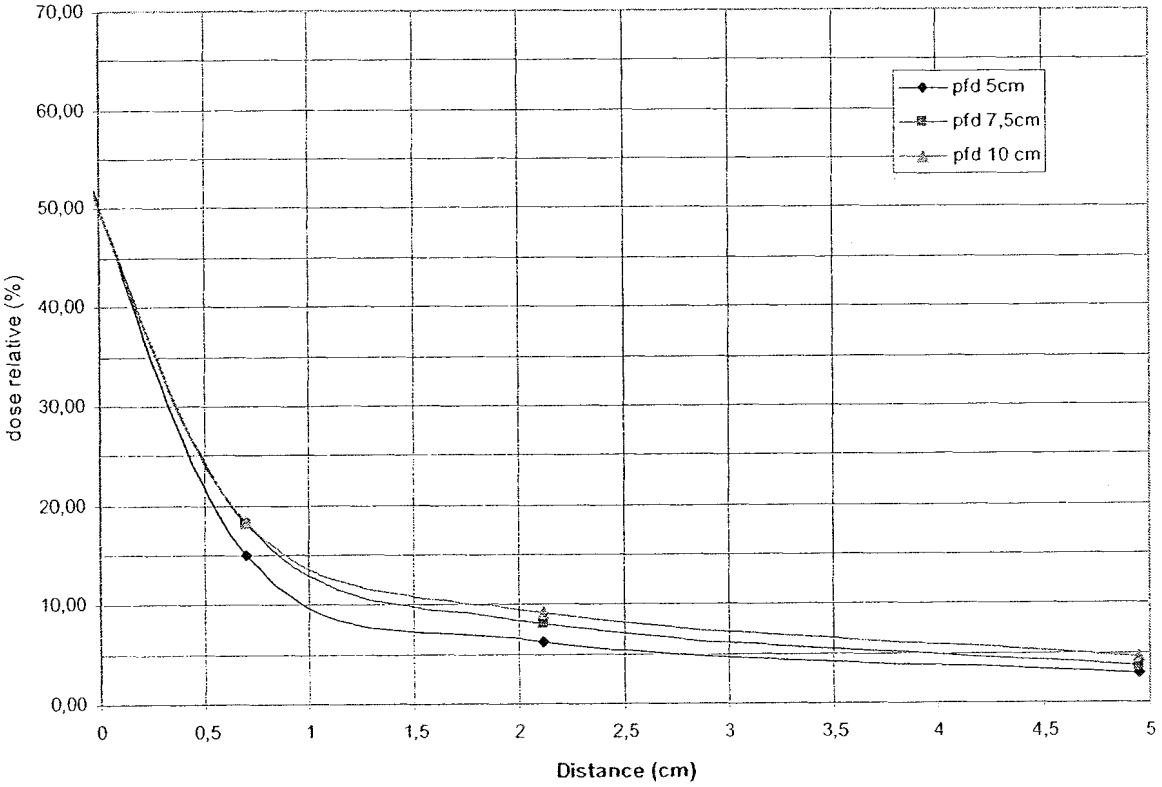
Dose sur la diagonale par rapport au centre du champ

Champ 15x15 cm²

22/12/006
Matériels
Chambre : CC13 Wellhoffer
Electromètre : PTW unidos
Precise, X6
Fantome d'eau solide

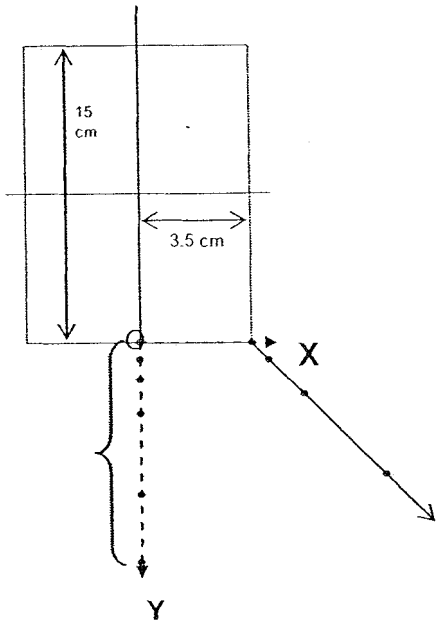


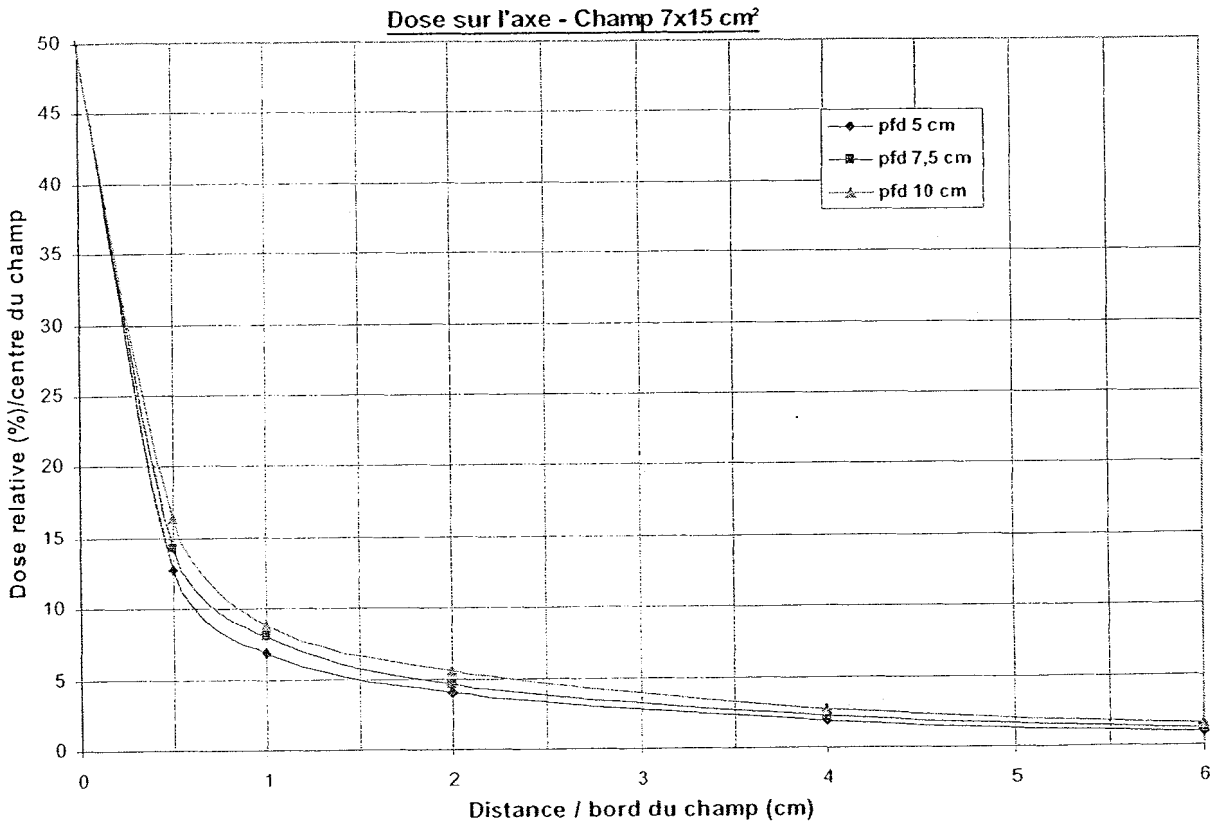
Dose relative sur la diagonale



Dose sur l'axe par rapport au centre du champ

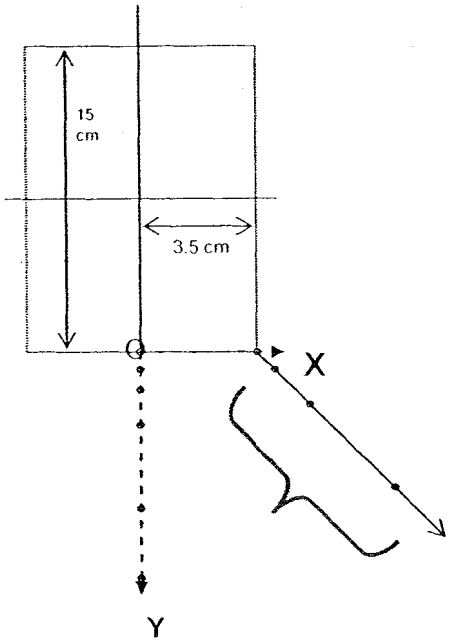
20/12/006
Matériels
Chambre : CC13 Wellhoffer
Electromètre : PTW unidos
Precise, X6
Fantome d'eau solide



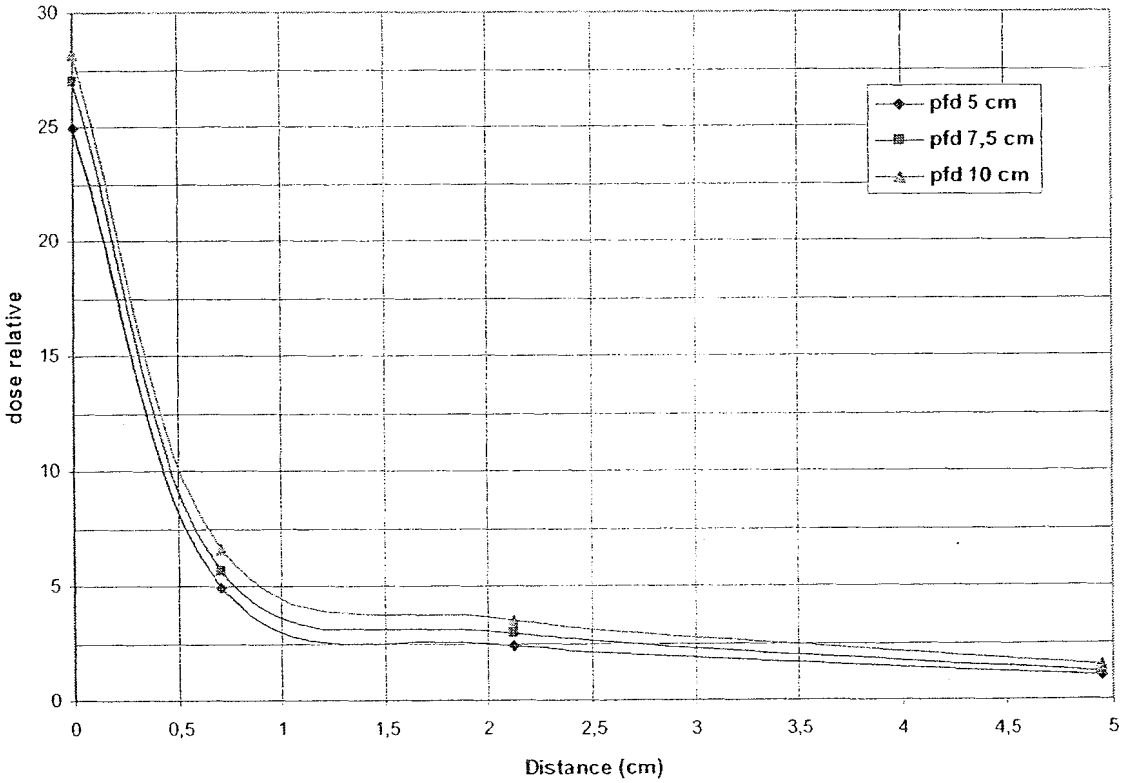


Dose sur la diagonale par rapport au centre du champ

20/12/006
Matériels
Chambre : CC13 Wellhoffer
Electromètre : PTW unidos
Precise, X6
Fantome d'eau solide



Dose relative sur la diagonale - champ 7x15 cm²



Fiche de recueil

NOM : (2 premières lettres)
PRENOM : (première lettre)
DATE DE NAISSANCE :

Coordonnées au moment du traitement
ou dernière adresse retrouvée dans dossier :

DATE DIAGNOSTIC : AGE :

DATE DU DEBUT DE RT : AGE :

REGLES au moment du traitement : OUI NON

TYPE TUMORAL :

PROTOCOLE SUIVI :

GREFFE DE CELLULES : - oui ?
SOUCHES HEMATOPOÎETIQUES - non ?

CARACTERISTIQUES DE L'IRRADIATION :

* ICT ?
* ABDOPELVIENNE ?

* DOSE TOTALE :

* NOMBRE DE FRACTIONS :

* DOSE PAR FRACTION :

* ETALEMENT :

* DOSE PAR ORGANES (si estimable) : - UTERUS :
GENITAUX INTERNES - OVAIRE D : G :

TRANSPOSITION DES OVAIRES : - oui ?
- non ?

Rappel du code :

TYPE DE CHIMIO ASSOCIEE :

Alkylants : oui

non

Commentaires libres concernant uniquement le développement pubertaire et la fertilité de la patiente ayant pu être retrouvé dans les courriers médicaux contenus dans le dossier :

Lettre d'information aux patientes

**********, le ... / ... / ...

Madame,

Vous êtes actuellement guérie d'une tumeur traitée dans l'enfance. Votre traitement avait comporté une radiothérapie « de l'abdomen et du pelvis » ou « corporelle totale avant allogreffe de moelle ». Dans le cadre de ma thèse de docteur en médecine j'entreprends actuellement avec le docteur ---------- une étude pour évaluer le retentissement à long terme qu'a pu avoir sur vous ce traitement. Plus précisément, nous nous intéressons à la fertilité après ce type de radiothérapie dont vous avez bénéficié ainsi que d'autres jeunes filles.

L'enjeu de la qualité de vie après guérison d'une tumeur de l'enfance devient de plus en plus prioritaire et l'on estime que d'ici 2010 un adulte / 750 sera un adulte guéri d'un cancer de l'enfant. Faire le point des effets à long terme est donc important autant pour vous que pour les enfants que nous traitons actuellement.

Pour commencer notre évaluation, nous avons dans un premier temps consulté votre dossier médical mais vous seule pouvez nous dire quelle est votre vie actuellement, si vous avez eu des enfants et si vous avez rencontré d'éventuelles difficultés à réaliser votre souhait de devenir mère. Ainsi re - contactons nous actuellement un grand nombre de jeunes femmes qui, comme vous, ont été traitées dans le service durant leur enfance et qui sont aujourd'hui devenue des femmes adultes. Pour cela nous envoyons un questionnaire à remplir uniquement par celles qui désirent participer à notre étude.

Ce questionnaire a pour but de recueillir des informations sur le déroulement de votre puberté, sur votre désir éventuel de grossesse, sa réalisation ou non et sur l'état de santé de vos enfants si vous en avez eu.

Dans ce type d'enquête, il est important que le plus grand nombre possible de personnes répondent au questionnaire et votre participation nous aidera beaucoup à mieux cerner les conséquences sur la fertilité, encore insuffisamment évaluées, du traitement par radiothérapie. Votre participation est bien entendu de votre libre choix et si vous ne désirez pas répondre au questionnaire ci-joint, nous vous demanderons simplement de bien vouloir nous le renvoyer avec la mention de votre refus à l'adresse ---------- (enveloppe de réponse timbrée jointe). En l'absence de réponse (acceptation ou refus) nous

effectuerons un deuxième envoi, aussi nous vous remercions de répondre même si vous refusez l'enquête, pour éviter ce deuxième envoi.

Les informations recueillies pour cette enquête feront l'objet d'une exploitation informatique anonyme à des fins statistiques. Les seules personnes ayant accès aux données nominatives seront les médecins signataires de cette lettre. Aucune autre personne n'aura accès à ces données.

Merci de nous renvoyer le questionnaire ci-joint complété ou non selon votre choix. Vous utiliserez donc pour cela l'enveloppe timbrée que nous y avons jointe.

Si vous avez des questions sur cette enquête, je serai à votre disposition ainsi que le docteur ---------- pour y répondre. Vous pourrez me joindre dans la journée en faisant appel à la secrétaire du docteur ---------- du service de ----------. Si au moment de votre appel, j'étais dans l'impossibilité de vous répondre vous pourrez laisser vos coordonnées et je vous rappellerai dans les plus bref délais.

Comptant sur votre participation et en vous remerciant par avance de votre aide, nous vous prions de bien vouloir agréer l'expression de nos salutations les plus respectueuses.

Hélène Sudour
Interne de pédiatrie

Docteur
---

groupes	AGE au moment de la RT (ans)	RT ABDO Seule N = 57	RT Incluant PELVIS N = 27	DOSE TOTALE MOYENNE en Gy	DOSE MOYENNE OVAIRES (D / G) en Gy	DOSE MOYENNE UTERUS en Gy	CHIMIO Avec ALKYLANT	NOMBRE GROSSESS DEBUTEES	NOMBRE ENFANTS
FERTILE N = 28	10,2	23	5	33,4	2,1 3,8	4,9	13	67	49
POTENTIELLEMENT FERTILE N = 34	9,6	29	5	26,7	3,5 2,2	3,5	19	0	0
DIFFICILEMENT FERTILE N = 22	10,1	5	17	32,5	14,9 14	18,1	18	0	0
p (ANOVA combiné)	NS		< 0,0005	0,05	< 0,0005	< 0,0005	0,04		

Tableau n°1 : Résultats concernant les facteurs pronostiques de fertilité

	RT ABDO N = 57	RT PELVIS N = 27	NBRE GROSSESSES	NBRE ENFANTS
REGLES: - spontanées - avec hormones - pas	54 (95%) 2 1	11 (41%) 9 7		
GROSSESSES : - obtenue - non tentée - tentée – échec - inconnue	23 25 0 9	5 14 3 5		
FERTILES (n=28)	23 (40%)	5 (19%)	67	49
POTENTIELLEMENT FERTILES (n=34)	29 (51%)	5 (19%)	0	0
- réglées, pas de G tentée	20	5		
- réglées, G inconnue	9	0		
DIFFICILEMENT FERTILES (n=22)	5 (9%)	17 (62%)	0	0
- pas de règles spontanées, pas de G	3	9		
G tentée – échec	2	3		
- pas de règles spontanées, G ?		5		
NBRE GROSSESSES (n=67)	53	14		
NBRE ENFANTS	39 (3prémas) (5hypotrophes)	10 (5 prémas) (2 hypotrophes)		

Tableau n° 2 : Récapitulatifs des résultats

VU

NANCY, le **14 juin 2007**
Le Président de Thèse

Professeur P. BORDIGONI

NANCY, le **12 juillet 2007**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Docteur F. ALLA

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **20 juillet 2007**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUME DE LA THÈSE

- **Introduction :** Une radiothérapie abdominale et/ou pelvienne réalisée pour un cancer dans l'enfance ou l'adolescence risque d'avoir ultérieurement des effets sur la fertilité et les grossesses
- **Matériel et méthodes :** La puberté et le devenir des grossesses de filles traitées par une irradiation abdominale dans deux centres (Nancy et Lyon), entre 1975 et 2004 ont été analysés rétrospectivement. L'analyse du dossier médical, des dosimétries et d'un questionnaire concernant menstruations et grossesses, a permis le recueil des informations.
- **Résultats :** Quatre-vingt-quatre patientes ont reçu une irradiation abdominale, sont en vie et ont plus de 18 ans en 2007. Parmi 57 patientes traitée par irradiation uniquement abdominale, 52 (90%) ont été réglées spontanément et 23 (40%) ont eu au moins une grossesse. Parmi 27 filles traitées par une irradiation incluant le pelvis, seules 10 (37%) ont présenté des menstruations spontanées et 5 (19%) ont eu au moins une grossesse. Vingt-deux femmes (17 après une irradiation pelvienne), apparaissent difficilement fertiles : 8 jamais réglées, 11 uniquement par un traitement hormonal (dont 3 n'ont pas obtenu une grossesse désirée), 3 réglées spontanément mais n'ayant jamais réussi à être enceinte. Il y a eu 50 bébés de 28 mères, un mort-né et 17 avortements spontanés. Il a été noté une prévalence élevée de prématurés et d'hypotrophie (< 2500g) mais pas de malformations congénitales. La dose aux organes génitaux est le facteur déterminant avec un seuil de risque bas à 4 Gy.
- **Discussion et Conclusion :** La fertilité féminine peut être préservée après une irradiation abdominale. Elle peut être normale après irradiation pelvienne, mais il est préférable, si possible, de protéger les organes génitaux. Un monitoring prolongé est nécessaire pour toutes les filles traitées par une irradiation abdominale et/ou pelvienne.

TITRE EN ANGLAIS

Pregnancy outcomes after abdominal and/or pelvic irradiation in childhood cancer survivors

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE

Année 2007

MOTS CLEFS

Cancer de l'enfant - Irradiation abdominale et/ou pelvienne – Fertilité – Grossesses

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex