

COMMUNICATION

Gonadotoxicité des traitements anti-cancéreux chez l'enfant

MOTS-CLÉS : TUMEURS. ENFANT. PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ. TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS

Gonadal toxicity of cancer therapies in children

KEY-WORDS (Index medicus): NEOPLAMS. CHILD. FERTILITY PRESERVATION. DRUG TOXICITY

François DOZ *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le risque de gonadotoxicité des traitements anti-cancéreux est à l'origine de retentissements hormonaux et sur la fertilité, qui font partie des séquelles à long terme après traitement d'un cancer dans l'enfance. De très nombreuses chimiothérapies anti-cancéreuses, l'irradiation en région gonadique ou hypothalamo-hypophysaire et la chirurgie des gonades sont responsables de ces toxicités tardives. Les stratégies de prévention comprennent avant tout la désescalade des traitements, lorsque cela est possible, mais aussi le recours aux techniques de préservation des gamètes et des gonades. L'information sur ces risques est indispensable tant aux parents qu'aux enfants soignés, tenant compte de l'âge de l'enfant, des traitements délivrés et du recul évolutif. La formation des équipes impliquées, l'exhaustivité de l'information délivrée aux parents et patients ainsi que l'équité d'accès aux mesures innovantes de préservation de la fertilité doivent être garantis au niveau national.

SUMMARY

Numerous cytotoxic drugs used to treat childhood cancers, as well as pelvic or hypothalamo-pituitary irradiation and gonadal surgery, can affect subsequent hormonal function and fertility. Prevention of these adverse consequences is based primarily on therapeutic

* Département d'Oncologie Pédiatrique — Adolescents — Jeunes Adultes (DOPAJA), Institut Curie. Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.

*Tirés à part : Professeur François Doz, DOPAJA, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05
Article reçu le 10 avril 2013, accepté le 27 mai 2013*

de-escalation when possible, and now also on gonad or gamete preservation. These patients and their parents must receive thorough information, taking into account the child's age, the proposed treatments, and the length of follow-up. Teams treating childhood cancers must receive appropriate training, and access to innovative fertility-preserving techniques must be guaranteed at the national level.

INTRODUCTION

Le rapport publié par l'Institut National du Cancer (INCa) en 2012 sur la situation du cancer en France montre que plus de 2 000 cancers surviennent chaque année en France dans la population âgée de 0 à 19 ans et que le taux de survie à cinq ans des enfants atteints de cancer dépasse 80 %¹. Les objectifs actuels de la cancérologie pédiatrique sont non seulement d'augmenter encore le pourcentage de guérison mais également de diminuer le risque de séquelles liées à la maladie et aux traitements. Parmi ces séquelles, le retentissement des traitements sur la fertilité est une préoccupation majeure, à l'origine du développement de techniques nouvelles visant à la préserver.

Les conséquences des traitements sur le fonctionnement gonadique sont d'origine multifactorielle en associant des facteurs thérapeutiques (chimiothérapie, principalement, mais aussi chirurgie et radiothérapie) et individuels. Les risques de la chimiothérapie anti-cancéreuse ont sans doute été progressivement majorés lors des dernières décennies où l'augmentation du nombre des guérisons a été en partie obtenue en augmentant l'intensité de dose et la dose cumulative totale de ces médicaments.

TRAITEMENTS EN CANCÉROLOGIE PÉDIATRIQUE ET RISQUES GONADIQUES

Chimiothérapie

La gonadotoxicité des médicaments anti-cancéreux est très variable selon leur classe, leur dose cumulative, les organes initialement atteints et les traitements associés à la chimiothérapie [1, 2]. Les principaux médicaments concernés sont les alkylants et, dans une moindre mesure, les dérivés du platine. Il est classique de distinguer des chimiothérapies à risque faible, modéré et élevé, voire très élevé de toxicité gonadique [3]. Toutefois, le niveau de preuve de l'imputabilité de la gonadotoxicité des traitements à telle ou telle chimiothérapie est souvent relativement faible, chez ces patients qui ont le plus souvent été traités par poly-chimiothérapie : il peut être difficile de faire la part des choses entre les différents traitements. La gonadotoxicité des chimiothérapies cytotoxiques est également variable selon des

¹ Disponible sur :
< <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>> (consulté le 14 mai 2013)

critères individuels : sexe, âge au moment du traitement et, possiblement, susceptibilité personnelle puisque, toute chose égale par ailleurs, les conséquences sur la fertilité ont une grande variabilité interindividuelle. Le tableau 1 classe les principaux médicaments anti-cancéreux en fonction de leur risque gonadotoxique. Les fonctions gonadiques peuvent être altérées de manière complète ou partielle au décours de ces traitements [4]. La chimiothérapie interfère rarement avec la mise en place de la puberté mais ceci peut toutefois être observé chez la fille après l'utilisation de Busulfan dans certains conditionnements avant allogreffe de moelle ou dans certaines chimiothérapies intensives avec support de cellules souches hématopoïétiques autologues. La toxicité gonadique des alkylants est plus marquée chez les garçons que les filles. Chez la fille, le risque de toxicité gonadique est plus élevé lorsque le traitement a lieu en période pubertaire que pré-pubertaire ; le risque de ménopause précoce après chimiothérapie dans l'enfance et l'adolescence est bien établi [5]. Chez le garçon, le traitement en phase pré-pubertaire n'est pas protecteur du risque de gonadotoxicité.

TABLEAU 1. — Risques de toxicité gonadique selon les chimiothérapies anticancéreuses reçues

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé	Risque très élevé
Antimétaboliques Azathioprine, Fludarabine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine Cytarabine Vinca-alkaloïdes Vincristine, Vinblastine Antibiotiques Bleomycine, Actinomycine D Étoposide	Alkylants Cyclophosphamide (3,5-9 g/m ²) Procarbazine (< 4 g/m ²) Ifosfamide (>36 g/m ²) Dacarbazine Temozolomide Nitrosourés Lomustine Carmustine Anthracyclines Doxorubicine, Daunorubicine Mitoxantrone	Alkylants Cyclophosphamide (>9 g/m ²) Procarbazine (> 4 g/m ²) Thiotépa (400mg/m ²) Dérivés du platine Cisplatine Carboplatine	Alkylants à fortes doses Busulfan Melphalan Thiotépa

La meilleure compréhension des mécanismes de l'oncogenèse des cancers de l'enfant et le développement de nouveaux médicaments, plus spécifiques des anomalies oncogénétiques tumorales que ne le sont les chimiothérapies cytotoxiques classiques, sont porteurs d'espoirs en terme d'efficacité possiblement accrue et de toxicité potentiellement réduite [6]. Toutefois, il est essentiel de prévoir dès maintenant un suivi tardif de ces patients qui auront été exposés, souvent de façon prolongée, à ces médicaments pendant l'enfance. La surveillance des fonctions gonadiques devra faire partie de cette surveillance au long cours à mettre en place dès aujourd'hui.

Gonadotoxicité de l'irradiation

L'irradiation des gonades entraîne également un risque de toxicité sur leurs fonctions exocrines et endocrines. Des études dosimétriques précises de la dose reçue aux gonades doivent être entreprises dans les cas d'irradiation abdominopelvienne, inguinale/fémorale et spinale basse.

L'irradiation majore le risque de toxicité ovarienne sur les fonctions exocrines et endocrines. Le risque est proportionnel à la dose reçue. Il semble qu'une dose ovarienne inférieure à 4 Gy chez l'enfant soit compatible avec la survenue ultérieure du développement pubertaire et la possibilité de fertilité [7]. À l'inverse, une dose reçue par l'ovaire supérieure à 20 Gy entraîne un déficit de la fonction ovarienne chez au moins 70 % des patientes. La possibilité de réaliser des transpositions ovariennes pour déplacer l'ovaire en dehors du champ d'irradiation est une technique qui permet théoriquement de limiter les conséquences de la radiothérapie sur le fonctionnement ovarien (Figure 1). Le risque de toxicité ovarienne est d'autant plus marqué que le traitement a lieu à un âge plus élevé. Ce risque est de pratiquement 100 % lors des irradiations corporelles totales utilisées dans certains conditionnements avant greffe de moelle.

Le risque de toxicité testiculaire de l'irradiation est d'autant plus marqué si le traitement a lieu en phase pré-pubertaire [1]. La spermatogénèse est altérée dès des doses reçues très faibles : oligospermie, parfois transitoire pour des doses reçues allant de 3 à 12 Gy, azoospermie pour des doses supérieures. Le retentissement endocrinien et le développement pubertaire sont altérés au-delà de 20 Gy [8].

Les risques gonadiques de la radiothérapie sont majorés en cas de gonadectomie unilatérale, de traitements associés par alkylants ou dérivés du platine ou d'irradiation de la gonade restante.

Chirurgie gonadique

Les traitements chirurgicaux peuvent bien entendu potentialiser le risque gonadotoxique. Les indications de chirurgie gonadique dans les hémopathies doivent rester exceptionnelles (il est important de ne pas méconnaître une hémopathie devant une tumeur gonadique apparemment isolée). Une ovariectomie unilatérale, en l'absence de tout autre traitement, avance l'âge de la ménopause de 7 ans [5]. Le risque d'hypogonadisme lié à l'orchidectomie unilatérale, même lorsqu'aucun autre traitement n'est associé, est faible mais non nul [9].

Atteinte des fonctions gonadotropes

L'atteinte des fonctions gonadotropes par des tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire et/ou par radiothérapie de cette région ont également un retentissement majeur sur les fonctions gonadiques. Des études dosimétriques précises de la

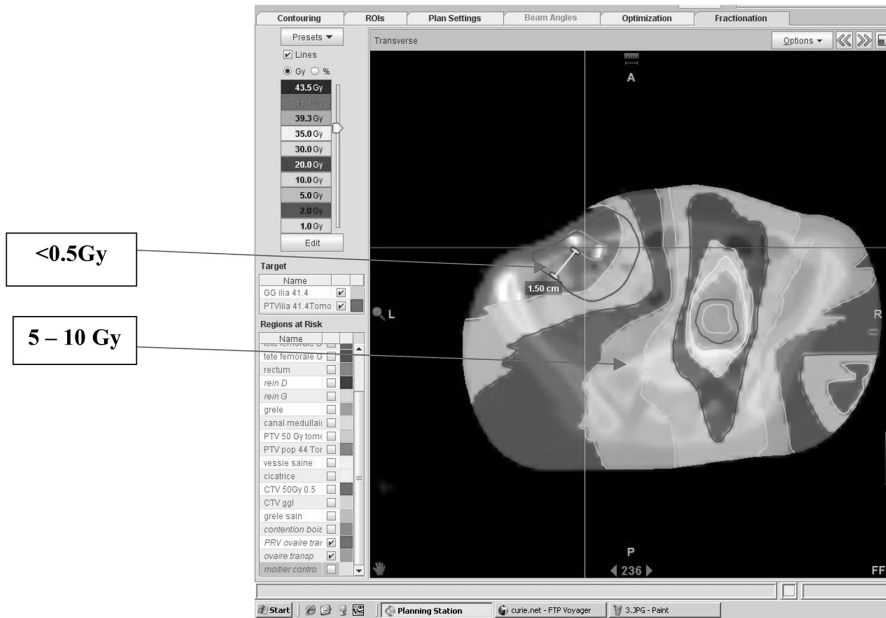


FIG. 1. — Tomodensitométrie dosimétrique pelvienne en coupe axiale, avant irradiation de la région iliaque droite chez une fillette de 6 ans traitée pour un rhabdomyosarcome alvéolaire des parties molles de la jambe droite avec métastases ganglionnaires iliaques gauches au diagnostic

Dose délivrée au niveau ganglionnaire iliaque gauche de 41,4 Gy par tomothérapie.

A : Ovaire transposé marqué par un clip. Dose reçue <0,5 Gy

B : Site initial de l'ovaire ; exposition théorique 5-10 Gy

dose reçue en région hypothalamo-hypophysaire doivent être entreprises dans les cas d'irradiation de tumeurs cérébrales, faciales, et ORL.

INCIDENCE DES RETENTISSEMENTS GONADIQUES DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX

Cette incidence est difficile à estimer pour les traitements délivrés aujourd'hui : les données dont on dispose ne concernent que les traitements antérieurement délivrés. Ainsi, dans une enquête réalisée auprès de 5 149 femmes traitées dans l'enfance pour un cancer et 1 441 sœurs de ces anciennes patientes, la probabilité de pouvoir être enceinte était-elle globalement de 0,81 par rapport au groupe des apparentées [10] et cette probabilité était clairement diminuée après alkylants, irradiation ovarienne et irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire. De même, dans une enquête réalisée auprès de 6 224 hommes traités dans l'enfance pour un cancer et 1 449 frères

de ces anciens patients, la probabilité de paternité par fécondation était réduite chez les anciens patients, particulièrement après alkylants et/ou irradiation testiculaire, mais n'était que de 0,9 même en l'absence de tels traitements ou d'irradiation hypothalamo-hypophysaire [11]. On peut donc craindre que ces probabilités de fécondité soient minorées depuis l'augmentation des doses cumulatives de chimiothérapie dans les maladies à haut risque.

GÉNOTOXICITÉ DES TRAITEMENTS ANTI-CANCÉREUX

Le caractère mutagène de nombre des traitements anti-cancéreux peut faire craindre des conséquences néfastes au niveau des cellules germinales, en termes de malformations ou de cancers dans la descendance des patients non stériles. Le rapport récent conjoint de l'INCa et de l'Agence de Biomédecine sur les conséquences des traitements des cancers et la préservation de la fertilité ² souligne combien il est difficile de certifier la période qui serait sans risque pour concevoir mais des durées d'un à deux ans après la fin du traitement sont souvent recommandées. Les études sur la descendance des patients traités d'un cancer dans l'enfance sont rassurantes en termes de risque de malformations. Par exemple, une étude récente portant sur près de 4 700 enfants de patients eux-mêmes traités d'un cancer dans l'enfance (1 627 femmes et 1 128 hommes) n'a pas montré d'excès d'anomalies congénitales [12]. Toutefois, le même rapport INCa — Agence de Biomédecine mentionne que ce type d'études peut méconnaître des risques faibles. Le risque de survenue de cancer dans la descendance des patients eux-mêmes traités d'un cancer dans l'enfance est avant tout constaté dans les syndromes de prédisposition génétique au cancer (connus ou suspectés) plutôt que lié à la génotoxicité des traitements.

STRATÉGIES DE PRÉVENTION DES RISQUES GONADIQUES

Les stratégies visant à diminuer le risque d'hypofertilité liée à l'utilisation des médicaments gonadotoxiques sont de divers niveaux.

La proposition de cryo-préservation de sperme avant chimiothérapie cytotoxique chez les garçons et jeunes hommes pubères est une pratique hautement recommandée « en routine ».

Chez les jeunes filles pubères, l'effet préventif de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'administration d'oestro-progestatifs ou d'agonistes de la GnRH n'est pas démontré en pratique clinique [13]. Par contre, quel que soit l'âge de la patiente, la connaissance du risque majeur de retentissement ovarien après les chimiothérapies intensives (que ce soit lors des conditionnements avant allogreffe de moelle, ou lors des cures de chimiothérapie à haute dose avec support de cellules

² Disponible sur :

<<http://www.e-cancer.fr/publications/71-soins/661-consequences-des-traite-ments-des-cancers-et-preservation-de-la-fertilite>> (consulté le 14 mai 2013)

souches hématopoïétiques autologues) fait aujourd'hui également proposer en routine l'indication de cryopréservation de tissu ovarien avant de tels traitements.

Chez le garçon pré-pubère, si le risque de stérilité est élevé, on peut proposer un prélèvement de pulpe testiculaire. Cette technique, dont les résultats chez l'homme ne sont pas encore validés, a permis chez l'animal, après utilisation de spermatogonies congelées et maturation *in vitro*, d'obtenir des animaux sains [14].

La prévention de la gonadotoxicité des traitements par la diminution des doses cumulatives d'alkylants et de dérivés du platine est un axe majeur de recherche dans de nombreuses maladies de bon pronostic telles que la maladie de Hodgkin [15], les lymphomes malins non hodgkiniens [16], le rétinoblastome [17] ou les tumeurs germinales malignes [18]. De même, la diminution des indications d'irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire permet de réduire le risque de déficit gonadotrope : la diminution des indications d'irradiation crâniospinale dans les cas de médulloblastome des jeunes enfants en est un exemple [19]. Toutefois, ces études de désescalade des traitements devront toujours respecter des règles d'arrêt strictes afin de ne pas exposer des patients à des risques plus élevés de récurrence, de morbidité accrue du fait de la toxicité des traitements de deuxième ligne en cas de récurrence, et de mortalité. Il peut s'avérer difficile de fonder l'ensemble des décisions thérapeutiques sur la diminution absolue des risques d'effets secondaires tardifs. Par exemple, éviter à la fois les effets gonadotoxiques des alkylants, les effets cardiotoxiques des anthracyclines et les effets secondaires de l'irradiation peut représenter une prise de risque oncologique non souhaitable même dans des maladies de bon pronostic. L'introduction de nouveaux traitements peut également contribuer à diminuer la toxicité gonadique des chimiothérapies classiques. Toutefois, le développement précoce de nouveaux traitements est essentiellement réalisé dans les maladies de mauvais pronostic. L'introduction de tels nouveaux traitements ne peut qu'être très prudente dans des maladies qui sont de bon pronostic avec les traitements aujourd'hui disponibles. De plus, on ne peut être certain de l'innocuité de tels nouveaux traitements, mêmes locaux, sur les effets à long terme, y compris sur le plan du risque de gonadotoxicité.

PROBLÉMATIQUE DE L'INFORMATION

Il faut considérer que tout patient traité dans l'enfance par chimiothérapie, par irradiation d'un volume anatomique contenant les gonades ou la région hypothalamo-hypophysaire ou par chirurgie gonadique est exposé à un risque de séquelles gonadiques. L'annonce de ce risque, comme toutes les annonces des effets indésirables à long terme des traitements anti-cancéreux chez l'enfant, est indispensable auprès des personnes soignées et de leurs parents, même si elle est particulièrement complexe [20].

L'information des parents spécifiquement sur ce risque fait aujourd'hui partie des pratiques courantes dès la période initiale de prise en charge, même si l'on conçoit

qu'il est toujours délicat d'annoncer ce risque de séquelles au moment où l'on vient d'annoncer le diagnostic de cancer chez l'enfant et où l'on détaille le programme thérapeutique dans le plan personnalisé de soins. Ces informations délivrées initialement, en tous cas aux parents, doivent toujours être reprises au fur et à mesure du traitement puis du suivi de l'enfant.

L'annonce des risques de retentissement sur la fertilité au patient lui-même est bien entendu systématique lorsque l'on propose à un jeune garçon pubère ou à un jeune homme une cryo-préservation de sperme avant le début d'un traitement par chimiothérapie. Cette annonce reste toutefois délicate en fonction de l'âge et du contexte culturel du patient. En effet, même si elle est porteuse d'espoir puisqu'elle fait envisager l'avenir, elle peut sembler « décalée » par rapport aux préoccupations du jeune homme, voir heurter sa sensibilité ou ses convictions. De plus, cette annonce doit permettre d'éviter tout sentiment de culpabilité de la part du patient ou ses parents en cas d'échec du recueil et prévenir des incertitudes quant à la qualité des spermatozoïdes recueillis. Le livret d'information concernant la cryo-préservation de sperme chez ces jeunes patients, disponible sur le site de la Ligue Contre le Cancer ³ est un support très utile lors de la prise en charge initiale de ces jeunes patients.

L'information des jeunes filles et jeunes femmes à propos du risque de retentissement des traitements sur la fertilité est également indispensable même lorsque aucune indication de cryo-préservation de tissu ovarien n'est validée en fonction du traitement prévu. Le rapport récent conjoint de l'INCa et de l'Agence de Biomédecine sur les conséquences des traitements des cancers et la préservation de la fertilité ⁴ signale que l'information reçue par les jeunes adultes est significativement différente selon le sexe du patient, tant en ce qui concerne l'information sur les risques de la chimiothérapie que sur les possibilités techniques de préservation : les jeunes hommes sont souvent mieux informés que les jeunes femmes [21]. Le moment de cette information reste délicat à identifier chez les jeunes filles : délivrer cette information sans ménagement au moment de l'annonce du diagnostic si l'on n'est pas dans une situation faisant proposer une cryopréservation ovarienne peut parfois être une violence inutile, mais retarder la délivrance de cette information après l'administration des traitements gonadotoxiques pourrait être perçue par la jeune fille comme un manque de loyauté.

Il faut également soulever la question de la particularité de la préservation de gamètes ou de tissu gonadique lorsque cela est proposé à un(e) patient(e) porteur (euse) d'une prédisposition génétique au cancer, telle que les formes héréditaires de rétinoblastome ou le syndrome de Li et Fraumeni. En effet, dans ces cas, les gamètes préservés seront en grande proportion eux-mêmes porteurs de l'altération génétique prédisposante et susceptible d'être transmise. Même si les possibilités actuelles de

³ Disponible sur :
<http://www.ligue-cancer.net/article/6058_le-cecos-c-est-quoi-> (consulté le 14 mai 2013)

⁴ Disponible sur :
<<http://www.e-cancer.fr/publications/71-soins/661-consequences-des-traitements-des-cancers-et-preservation-de-la-fertilite>> (consulté le 14 mai 2013)

fécondation *in vitro* et de diagnostic pré-implantatoire peuvent faire envisager d'éviter la transmission de la prédisposition à partir des gamètes préservés, ce contexte rend la problématique de la préservation plus complexe encore.

En l'absence d'indication de prélèvement de tissu ovarien chez la fillette ou d'éligibilité pour proposer la participation à un protocole de recherche sur le prélèvement de tissu testiculaire chez un jeune garçon, la question de l'information au patient se pose surtout lors du suivi à l'adolescence après traitement d'un cancer dans l'enfance. Il est indispensable que les informations soient apportées graduellement aux patients eux-mêmes lors de leur suivi et dans tous les cas certainement avant le passage à l'âge adulte. Cette information sur les risques concernant la fertilité et les fonctions endocrines doit être donnée en prescrivant des examens adéquats mais surtout en mettant en place les suivis spécialisés indispensables. Les cancérologues pédiatres peuvent s'assurer du circuit optimal de l'information sur ces risques mais n'ont eux-mêmes pas les compétences ad-hoc pour les évaluer et pour informer sur les possibilités de traitements et prise en charge.

Il est également important que l'information aux adolescents et aux jeunes adultes sur le risque d'hypofertilité, voire de stérilité, lié aux traitements reçus dans l'enfance ne les conduise pas à adopter des attitudes à risque dans leur sexualité. Les anciens patients ne doivent s'estimer « exempts du risque » de paternité ou de grossesse, ce d'autant que la fertilité peut varier dans le temps [1]. La probabilité d'hypofertilité ou de stérilité ne doit pas non plus mener à des rapports sexuels non protégés exposant à des risques infectieux.

CONCLUSION

La pratique de la cancérologie est par définition pluridisciplinaire entre les différents thérapeutes, les médecins d'imagerie et les bio-pathologistes. Elle doit également être interdisciplinaire pour le suivi des séquelles liées à la maladie et aux traitements. En outre, les questions concernant la fertilité et de la parentalité dépassent le domaine de la toxicité gonadique puisque les retentissements de la maladie et des traitements sur les organes génitaux ainsi que sur les aspects psychiques de la sexualité peuvent également interférer. Une prise en charge spécialisée auprès des médecins endocrinologues pédiatres puis d'adultes, gynécologues et médecins de la reproduction est indispensable. La formation des médecins impliqués dans ces domaines et l'équité d'information et d'accès aux mesures innovantes de préservation de la fertilité doivent être garantis au niveau national. Ces suivis spécialisés soulèvent d'ailleurs la question plus générale de la nécessité en France d'une meilleure structuration du suivi des patients devenus adultes après traitement d'un cancer dans l'enfance.

Les thématiques de recherche dans le domaine de la toxicité gonadique des traitements anti-cancéreux sont nombreuses :

- prédiction individuelle du risque de gonadotoxicité en recherchant des profils génétiques prédisposants, comme cela est étudié aujourd’hui pour la prédiction d’autres toxicités à long terme des chimiothérapies ;
- poursuite des études de désescalade thérapeutiques dans les maladies de bon pronostic et développement de nouveaux traitements minimisant le risque d’effets secondaires tardifs ;
- développement des techniques de prélèvement de tissu gonadique et de gamètes, ainsi que de leur utilisation secondaire.

L’annonce des risques de gonadotoxicité est indispensable au moment du diagnostic et lors du suivi ultérieur, tout en évitant d’accabler les parents ou les grands enfants. La construction de la relation de confiance et de l’alliance thérapeutique permet une information complète et graduelle, adaptée à l’âge et au recul évolutif. Il est ainsi possible de parvenir à trouver le meilleur équilibre individuel de l’annonce des risques, qui doit être faite sans violence ni trahison.

REMERCIEMENTS

L’auteur remercie les membres du Comité « Suivi à long terme » de la Société Française de lutte contre les leucémies et les Cancers de l’Enfant et l’adolescent (SFCE), et en particulier les Drs Perrine MAREC-BERARD, Claire BERGER, Valérie BERNIER et Hélène PACQUEMENT pour le partage de documents et les discussions informatives ainsi que le Dr Sylvie HELFRE pour l’iconographie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] KENNEY L.B., COHEN L.E., SHNORHAVORIAN M., METZGER M.L., LOCKART B., HIJIYA N., *et al.* — Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children’s Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30, 3408-3416.
- [2] METZGER M.L., MEACHAM L.R., PATTERSON B., CASILLAS J.S., CONSTINE L.S., HIJIYA N., *et al.* — Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31, 1239-1247.
- [3] WALLACE W.H., ANDERSON R.A., IRVINE D.S. — Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.*, 2005, 6, 209-218.
- [4] LAPORTE S., COUTO-SILVA A.C., TRABADO S., LEMAIRE P., BRAILLY-TABARD S., ESPÉROU H., *et al.* — Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. *BMC Pediatr.*, 2011, 25, 11-20.
- [5] THOMAS-TEINTURIER C., EL FAYECH C., OBERLIN O., PACQUEMENT H., HADDY N., LABBE M., *et al.* — Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature. *Hum. Reprod.*, 2013, 28, 488-495.
- [6] VASSAL G., ZWAAN C.M., ASHLEY D., LE DELEY M-C., HARGRAVE D., BLANC P., *et al.* — New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. *Lancet Oncol.*, 2013, 14, e117-24.

- [7] SUDOUR H., CHASTAGNER P., CLAUDE L., DESANDES E., KLEIN M., CARRIE C., *et al.* — Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, 76, 867-873.
- [8] CHAMPETIER C., GROSS E., POINTREAU Y., ZACCARIOTTO A., DUBERGÉ T., GUERDER C., *et al.* — Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: Testicles. *Cancer Radiother.*, 2010, 14, 376-378.
- [9] BANDAK M., AKSGLAEDE L., JUUL A., RØRTH M., DAUGAARD G. — The pituitary-Leydig cell axis before and after orchietomy in patients with stage I testicular cancer. *Eur. J. Cancer*, 2011, 47, 2585-2591.
- [10] GREEN D.M., KAWASHIMA T., STOVALL M., LEISENRING W., SKLAR C.A., MERTENS A.C., *et al.* — Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 2677-2685.
- [11] GREEN D.M., KAWASHIMA T., STOVALL M., LEISENRING W., SKLAR C.A., MERTENS A.C., *et al.* — Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 332-339.
- [12] SSIGNORELLO L.B., MULVIHILL J.J., GREEN D.M., MUNRO H.M., STOVALL M., WEATHERS R.E., *et al.* — Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30, 239-245.
- [13] DEMEESTERE I., BRICE P., PECCATORI F.A., KENTOS A., GAILLARD I., ZACHEE P., *et al.* - Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31, 903-909.
- [14] POIROT C., YAKOUBEN K., MARTELLI H., SITBON L., PRADES M. — Préservation de la fertilité des enfants et adolescents avant un traitement gonodotoxique. *Rev. Prat.*, 2014, 64, 169-173.
- [15] SCHELLONG G., PÖTTER R., BRÄMSWIG J., WAGNER W., PROTT F.J., DÖRFFEL W., *et al.* — High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 3736-344.
- [16] PATTE C., AUPERIN A., GERRARD M., MICHON J., PINKERTON R., SPOSTO R., WESTON C., RAPHAËL M., PERKINS S.L., MCCARTHY K., CAIRO M.S. ; FAB/LMB96 international study committee. — Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*, 2007, 109, 2773-2780.
- [17] AERTS I., SASTRE-GARAU X., SAVIGNONI A., LUMBROSO-LE ROUIC L., THEBAUD-LECULEE E., *et al.* — Results of a Multicenter Prospective Study on the Postoperative Treatment of Unilateral Retinoblastoma Following Primary Enucleation. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31, 1448-1463.
- [18] DE WIT R., ROBERTS J.T., WILKINSON P.M., DE MULDER P.H., MEAD G.M., FOSSÀ S.D., *et al.* — Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 1629-1640.
- [19] GRILL J., SAINTE-ROSE C., JOUVET A., GENTET J.-C., LEJARS O., FRAPPAZ D., *et al.* — Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.*, 2005, 6, 573-580.
- [20] DOZ F., DAVOUS D., SEIGNEUR E., HEARD M. — Groupe de réflexion et de recherche au sein de l'espace éthique AP/HP : parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie. — L'annonce des risques en cancérologie pédiatrique : consolider l'alliance thérapeutique. *Arch. Pédiatr.*, 2008, 15, 291-300.

- [21] ARMUAND G.M., RODRIGUEZ-WALLBERG K.A., WETTERGREN L., AHLGREN J., ENBLAD G., HÖGLUND M., *et al.* — Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30, 2147-2153.

DISCUSSION

M. Pierre BÉGUÉ

Les malades drépanocytaires sont traités par l'hydroxy-urée (Hydréa^R) pendant une longue partie de leur vie. Ce traitement concerne les formes sévères et/ou très douloureuses et il est poursuivi durant des années. Que peut-on proposer pour que ces enfants soient inclus dans la préservation de leur fécondité, au même titre que les enfants traités pour des maladies cancéreuses tumorales ? En France ils sont en effet très nombreux, plusieurs milliers, et la question de la fertilité est très préoccupante pour cette maladie en raison de ce traitement par Hydréa.

L'hydroxyurée est une médication de la classe des anti-métaboliques, inhibiteur de la synthèse d'ADN en agissant sur la ribonucléotide réductase. Théoriquement, comme la plupart des anti-métaboliques, cette drogue a peu d'effet sur la fertilité à distance du traitement. Toutefois, le risque de retentissement sur la fertilité du traitement par hydroxyurée administré durant l'enfance pour drépanocytose n'est pas bien connu (Strouse). À l'âge adulte, il y a des cas rapportés de grossesse et de paternité après ce traitement. Ainsi, la fertilité féminine ne semble-t-elle pas modifiée par les traitements par hydroxyurée, avec même des grossesses décrites en cours de traitement (Steinberg) ; toutefois l'arrêt de l'hydroxyurée est recommandé en cas de grossesse, en raison du risque de toxicité lié à l'exposition prénatale. Par ailleurs, il existe des altérations spontanées de la spermatogénèse chez les hommes atteints de drépanocytose. Les altérations accrues de la spermatogénèse sous hydroxyurée sont rapportées (Berthaut). Elles sont le plus souvent réversibles. En cas de projet parental, il est vivement conseillé aux hommes pubères de réaliser une cryopréservation de sperme avant d'initier le traitement par Hydroxyurée ou de prévoir une suspension de ce traitement de plusieurs mois. Bien entendu, en cas d'indication d'allogreffe de moelle chez les patients drépanocytaires, il est justifié de proposer une cryopréservation de tissu gonadique, systématique chez la fille, et dans un cadre expérimental chez le garçon.

BERTHAUT I., GUIGNEDOUX G., KIRSCH-NOIR F., DE LAROUZIÈRE V., RAVEL C., BACHIR D. *et al.* — Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. *Haematologica*, 2008, 93, 988-993.

STEINBERG M.H., MCCARTHY W.F., CASTRO O., BALLAS S.K., ARMSTRONG F.D., SMITH W., *et al.* — The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am. J. Hematol.*, 2010, 85, 403-408.

STROUSE J.J., HEENEY M.M. — Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: efficacy, barriers, toxicity, and management in children. *Pediatr. Blood Cancer*, 2012, 59, 365-371.