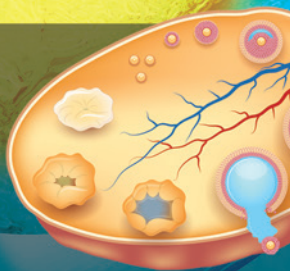


# CANCER et FERTILITÉ

## Préservation de la fertilité féminine



**Co-rédigé par le Professeur Michael Grynberg**

Chef du Service de Médecine de la Reproduction

**et le Docteur Christophe Sifer**

Responsable UF BDR, Service d'Histologie-Embryologie-  
Cytogénétique-CECOS

Hôpital Jean Verdier, Groupe des Hôpitaux Universitaires de Paris,  
Seine-Saint Denis, AP-HP.



Pr. Grynberg



Dr. Sifer

### Préservation de la fertilité féminine en cancérologie : « l'espoir congelé » d'un accès à la maternité.

La question de la fertilité après traitements anticancéreux a toujours constitué une problématique majeure pour les sujets jeunes atteints de pathologie maligne. Cependant, avec l'amélioration du pronostic au cours des dernières décennies, la qualité de vie des « survivants »

du cancer est devenue un enjeu fondamental, bien souligné par le Plan Cancer 3. Pour les plus jeunes, cela passera notamment par le fait de leur donner toutes les chances de pouvoir concevoir avec leurs propres gamètes. Si la congélation de spermatozoïdes est relativement bien établie et connue des oncologues et des hématologues, il n'en va pas de même de la préservation de la **fertilité féminine**. Bien que plus récente et plus complexe, elle se doit, comme chez l'homme, d'être **systématiquement discutée dès lors qu'un traitement anticancéreux ou tout traitement potentiellement gonadotoxique est envisagé**. Les progrès dans les techniques de médecine et de biologie de la reproduction permettent désormais de proposer une préservation de la fertilité dans la plupart des situations rencontrées en oncologie.

La préservation de la fertilité féminine demeure toutefois à une ère pionnière, ne permettant pas pour le moment de garantir l'obtention d'un enfant. Cependant, l'espoir représenté par les gamètes ou le tissu ovarien congelé permet, en offrant une projection vers le futur, un meilleur vécu des lourds traitements que doivent endurer ces jeunes femmes.

## Sommaire

■ Ce que dit la loi	p. 4
■ Ce que dit le Plan Cancer	p. 4
■ La consultation d'oncofertilité	p. 5
■ Physiologie ovarienne	p. 5
■ Impact des traitements anticancéreux sur la fonction reproductive	p. 8
■ Impact sur la fonction ovarienne	p. 8
■ Impact sur la fonction utérine	p. 9
■ Préservation de la fertilité	p. 9
■ Algorithme de prise en charge	p. 10
■ Protection ovarienne	p. 12
■ Ponction d'ovocytes	p. 13
■ Principe de la congélation ovocytaire/embryonnaire	p. 15
■ Mise en fécondation des gamètes et culture embryonnaire	p. 16
■ Cryopréservation de tissu ovarien	p. 18
■ Utilisation future des ovocytes, des embryons ou du tissu ovarien congelés	p. 19
■ Alternatives à la fertilité	p. 21
■ Don d'ovocytes	p. 21
■ Adoption	p. 21
■ Bibliographie	p. 22
■ Glossaire	p. 23



## ■ Ce que dit la loi <sup>(1)</sup>

En France, la préservation de la fertilité s'inscrit dans les différentes lois de bioéthique depuis 1994. L'article L.2141-11, modifié par la **loi 2011-814** du 7 juillet 2011 prévoit que : **« Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ».**

## ■ Ce que dit le Plan Cancer <sup>(2)</sup>

Un des enjeux majeurs du Plan Cancer 2014-2019 est la réduction des effets secondaires des traitements. Dans l'action 8.1 « Assurer l'accès à la préservation de la fertilité », le Plan Cancer prévoit de **« systématiser l'information des patients concernés, dès la consultation d'annonce de la proposition thérapeutique, sur les risques des traitements du cancer pour leur fertilité ultérieure et sur les possibilités actuelles de préservation de la fertilité, notamment chez les enfants et les adolescents.**

*Adaptée à la situation personnelle des patients, cette information doit être réalisée y compris lorsque le traitement de première intention n'apparaît pas d'emblée comme stérilisant. Lorsque le patient le souhaite, il devra être adressé à un spécialiste de la reproduction compétent en préservation de la fertilité ».*

Le Plan Cancer prévoit par ailleurs d'« assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plateformes clinico-biologiques de préservation de la fertilité ».

## ■ La consultation d'oncofertilité <sup>(3,4)</sup>

Elle intervient peu après le diagnostic d'un cancer, idéalement avant l'initiation de tout traitement gonadotoxique <sup>(3)</sup>.

Elle aura pour objectifs :

- d'informer sur la gonadotoxicité des traitements et les éventuelles conséquences sur la fertilité ;
- d'informer sur les possibilités de préservation de la fertilité après évaluation du statut folliculaire ovarien (compte folliculaire antral, dosage de l'AMH sérique) ;
- d'informer sur les techniques alternatives d'accès à la maternité (don d'ovocytes, adoption) ;
- de discuter des méthodes contraceptives adaptées à la pathologie.

Dans le but de fournir une information personnalisée à chaque patiente, une **évaluation de la fonction ovarienne** devra être réalisée par une échographie pelvienne idéalement par voie endovaginale (ou à défaut par voie abdominale) couplée à des dosages hormonaux. **La prise en charge sera ensuite multidisciplinaire**, impliquant médecins de la reproduction, embryologistes, psychologues et sage-femmes, en étroite collaboration avec les oncologues ou hématologues référents <sup>(3,4)</sup>.

## ■ Physiologie ovarienne <sup>(3,5-8)</sup>

L'ovaire possède une **double fonction** à la fois endocrine (production hormonale) et exocrine (production de gamètes ou ovules). Les ovules existent au sein de l'ovaire à différents stades de maturation et sont contenus au sein d'une structure appelée "follicule" située dans la corticale (partie superficielle de l'ovaire) (photo 1) <sup>(5)</sup>.

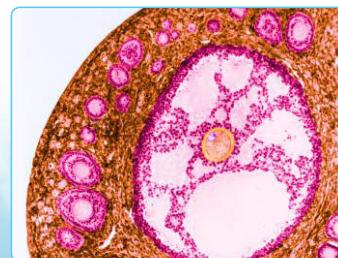


Photo 1 : coupe ovarienne riche en follicules



La femme naît avec un **nombre définitif de follicules dits "primordiaux"** qui restent quiescents dans les ovaires <sup>(6)</sup>. En permanence, un certain nombre d'entre eux vont rentrer en croissance jusqu'à atteindre un stade de maturité appelé "follicule antral". Ces **follicules antraux "présélectionnés"**, qui mesurent 2 à 5 mm de diamètre, vont rentrer en compétition afin que chaque mois, sous l'effet de gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH), **un seul d'entre eux atteigne la maturité** (follicule "pré-ovulatoire") (figures 1 et 2) <sup>(6)</sup>.

Lorsque le follicule est pré-ovulatoire, il mesure environ 16 à 20 mm de diamètre et **contient un ovocyte mature** toujours invisible à l'échographie, mais **ayant le potentiel de donner un embryon s'il est fécondé** <sup>(3,5,6)</sup>.

La rupture de ce follicule dominant permettra l'ovulation et le captage de l'ovule mature par les trompes de Fallope en attente d'une éventuelle fécondation par les spermatozoïdes. Les follicules antraux initialement présélectionnés qui n'auront pas atteint le stade pré-ovulatoire seront détruits. Au cycle suivant, d'autres follicules issus des follicules primordiaux atteindront le stade antral en vue d'une nouvelle sélection d'un follicule dominant <sup>(6)</sup>.

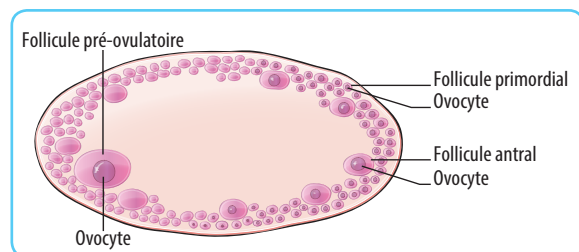


Figure 1 : coupe ovarienne schématisée

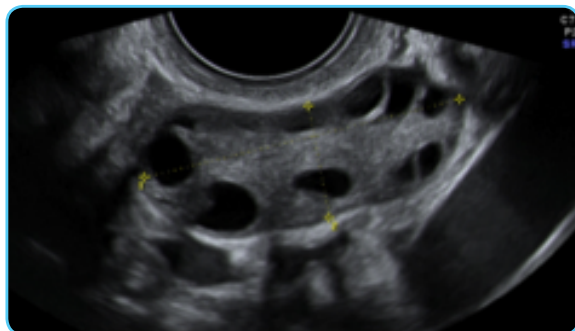


Photo 2 : échographie ovarienne pour comptage des follicules antraux

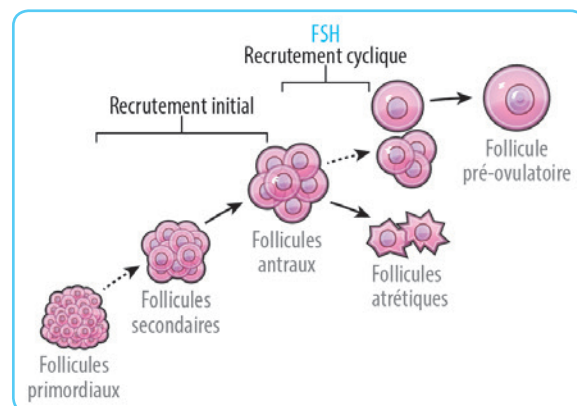


Figure 2 : folliculogénèse. Adapté de Broekmans *et al.* <sup>(6)</sup>

Ainsi, au fil des années, va se produire un phénomène de **vieillesse ovarien physiologique** lié à l'épuisement progressif du stock de follicules primordiaux et à l'altération qualitative des ovocytes qui, à terme, conduira à la **ménopause** <sup>(5)</sup>.

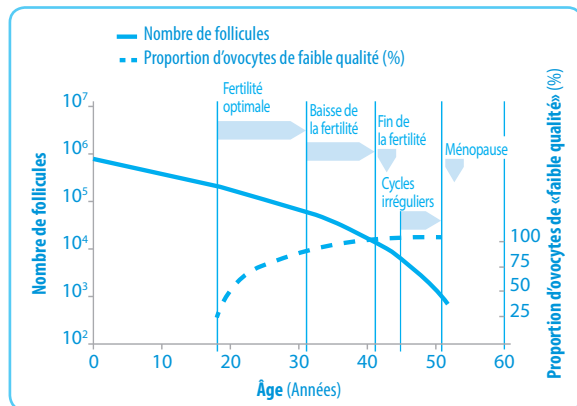


Figure 3 : évolution du nombre de follicules primordiaux et qualité chromosomique des ovocytes en fonction de l'âge. Adapté de Broekmans *et al.* <sup>(6)</sup>

Il est actuellement possible d'estimer, par un compte échographique des follicules antraux et des dosages hormonaux (FSH, œstradiol et AMH), le statut folliculaire ovarien (stock de follicules primordiaux) et donc d'avoir une idée **de l'âge ovarien** d'une patiente donnée <sup>(7,8)</sup>.

# Impact des traitements anticancéreux sur la fonction reproductrice

## Impact sur la fonction ovarienne<sup>(2,5,8-11)</sup>

HAUT RISQUE	RISQUE MODÉRÉ	RISQUE BAS	INDETERMINÉ
Agents alkylants Moutardes azotées	Anthracyclines Platines	Antimétabolites	Camptotécines biologiques

Figure 4 : gonadotoxicité des chimiothérapies. Adapté de Donnez *et al.*<sup>(9)</sup>

Les recommandations de l'ISFP évaluent le risque de gonadotoxicité pour les principaux protocoles utilisés dans le lymphome, la leucémie et le cancer du sein<sup>(10)</sup>.

Les effets des molécules de chimiothérapie sont fonction de leurs classes thérapeutiques, de leurs doses et de leurs associations<sup>(9)</sup>. La classe des agents alkylants est celle dont l'effet gonadotoxique est le mieux documenté et a priori le plus prononcé<sup>(5,9)</sup>.

L'impact de la radiothérapie sur la fonction ovarienne dépend aussi de l'âge, mais également de la dose et du schéma. La dose nécessaire pour détruire 50% des ovocytes est < 2Gy<sup>(9)</sup>.

Le cancer va impacter la fonction ovarienne par **deux mécanismes** :

- la **nécessité d'une mise en différé d'un éventuel projet de grossesse**. Ainsi, la patiente, qui va se voir interdire toute possibilité de grossesse pendant deux à cinq ans en fonction de sa pathologie, subira dans la même période le **vieillissement ovarien physiologique** et la baisse de fertilité naturelle.

- la toxicité des **traitements anticancéreux**, chimiothérapie et/ou radiothérapie<sup>(8,10)</sup>. **Ceux-ci vont détruire une partie du stock de follicules** primordiaux et ainsi entraîner un **vieillissement ovarien prématuré**<sup>(8,11)</sup>. En fonction de la quantité de follicules primordiaux de départ et de l'importance de la gonadotoxicité des traitements, la patiente pourra présenter une insuffisance ovarienne prématurée pouvant conduire, selon son importance, à une infertilité voire une stérilité<sup>(8,11)</sup>.

Le fait de **recupérer des cycles**, en général dans les 2 ans qui suivent l'arrêt de la chimiothérapie, **traduit le plus souvent la reprise d'une fonction ovarienne sans pouvoir pour autant garantir une fertilité**, dans la mesure où les follicules imprégnés par la chimiothérapie pourront voir **leur qualité altérée**<sup>(9)</sup>.

En fonction de l'âge de la patiente, de l'évaluation de son statut folliculaire ovarien initial (compte folliculaire antral échographique + dosages hormonaux) et de la gonadotoxicité prévisible du protocole de traitement anticancéreux, il sera possible d'**estimer le risque pour la fonction ovarienne ultérieure**<sup>(8)</sup>. Il reste cependant actuellement compliqué d'avoir une idée précise de la future fertilité pour une patiente donnée, mais cette étape reste fondamentale pour tenter de prédire la fonction ovarienne post-cancer et adapter la stratégie de préservation de la fertilité<sup>(4,8)</sup>.

## Impact sur la fonction utérine<sup>(9,11,12)</sup>

La chimiothérapie ne semble pas avoir d'impact négatif sur la fonction utérine, permettant aux patientes de mener à bien une grossesse si un embryon est susceptible de s'implanter. En revanche, il n'en est pas de même de la **radiothérapie** qui induit une fibrose des différents composants cellulaires utérins, **à l'origine d'un sur-risque d'échecs** d'implantation, de fausses couches précoces, de fausses couches tardives, de retards de croissance *in utero*, de morts fœtales *in utero* et d'accouchements prématurés<sup>(9,11,12)</sup>.

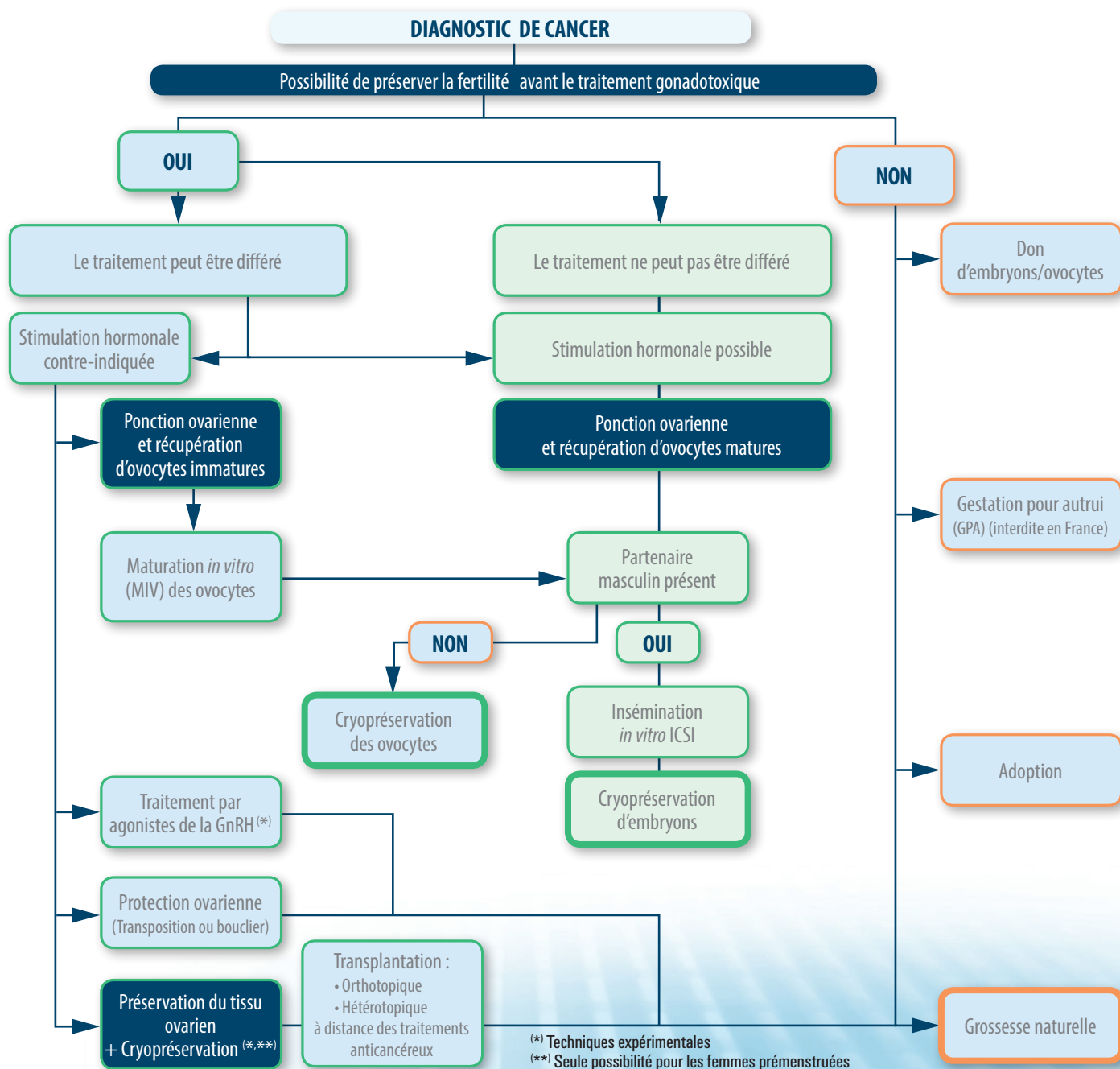
# Préservation de la fertilité

**Les techniques de préservation** de la fertilité ont pour objectif de permettre aux patientes devant subir des traitements gonadotoxiques **de conserver la possibilité d'avoir une grossesse avec leurs propres ovocytes**, y compris si la fonction ovarienne post-traitement est trop altérée pour permettre une conception naturelle ou médicalement assistée.

Ainsi, **les différentes mesures de préservation** de la fertilité peuvent comprendre des **traitements médicaux** (analogues de la GnRH), des **techniques dérivées de l'Assistance Médicale à la Procréation** (vitrification ovocytaire et/ou embryonnaire) et la **cryopréservation de tissus ovarien**, réalisant un algorithme de prise en charge schématisé dans la figure 5. Il existe par ailleurs, dans certains cancers bien spécifiques (col utérin, endomètre, ovaire notamment), des techniques chirurgicales visant à préserver la fertilité (transposition ovarienne, traitement conservateur de l'utérus ou des ovaires)<sup>(3,4,9)</sup>.

## ■ Algorithme de prise en charge

Figure 5 : Adapté de Loren *et al.* <sup>(4)</sup>, Kort *et al.* <sup>(8)</sup> et ISFP Practice committee <sup>(10)</sup>



## ■ Protection ovarienne

### 1-Les analogues de la GnRH<sup>(4,5,8)</sup>

L'objectif de l'administration d'agonistes de la GnRH en cours de chimiothérapie est de mettre au repos l'axe hypothalamo-hypophysaire, afin de **protéger le stock de follicules primordiaux**, via une déprivation en FSH<sup>(5)</sup>. Le rationnel de l'utilisation de ces traitements en cours de chimiothérapie reste très controversé, de même que leur efficacité<sup>(5,8)</sup>.

En dépit de quelques travaux encourageants, il n'y a actuellement aucun argument pour les proposer en systématique en vue d'une préservation de la fertilité. Leur intérêt pourrait tenir principalement au fait de constituer une bonne méthode contraceptive parentérale, sans saignements vaginaux<sup>(4)</sup>.

### 2-La transposition ovarienne<sup>(13,14)</sup>

Cette technique chirurgicale a **initialement un objectif de préservation de la fonction ovarienne endocrine** avant irradiation pelvienne pour cancer non gynécologique, avec utérus fonctionnel en place, chez des femmes de moins de 40 ans, sans chimiothérapie gonadotoxique associée (cancer du rectum, sarcome du bassin, épendymome). **Le principe est de fixer, par coelioscopie, un seul** (classiquement le droit) **ou les 2 ovaires en dehors de l'hémi-pelvis correspondant**, à au moins 3 cm au-dessus de la limite du champ d'irradiation. Un clip métallique est posé à la partie inférieure de l'ovaire, pour marquer sa position et aider au repérage de la radiothérapie.

**La transposition ovarienne, en tant que méthode de préservation de la fertilité, reste cependant difficile à évaluer.** En effet, si une production hormonale est le plus souvent récupérée après traitement antinéoplasique, les grossesses obtenues naturellement ou après FIV, sans repositionnement des ovaires (recueil ovocytaire par voie trans-abdominale), ainsi que la quantité et la qualité ovocytaire post transposition, restent altérées. Par ailleurs, l'altération de la fonction utérine en rapport avec la radiothérapie rend compte des difficultés surajoutées d'obtention d'une grossesse. Enfin, certaines complications sont spécifiquement associées à la transposition ovarienne, notamment

la défixation de l'ovaire, les douleurs pelviennes chroniques, l'infarctus de la trompe laissée en place, ou les kystes ovariens.

## ■ Ponction d'ovocytes

### 1-Ponction d'ovocytes matures après stimulation ovarienne<sup>(8,14)</sup>

Les vitrifications ovocytaire ou embryonnaire après stimulation ovarienne constituent actuellement **les techniques de référence en matière de préservation de la fertilité**. L'objectif est de stimuler l'ensemble de la cohorte des follicules antraux présélectionnés par de la FSH exogène, afin d'en amener un certain nombre à maturation (stade pré-ovulatoire). Le traitement qui peut être initié quelle que soit la phase du cycle menstruel **permettra en 10 à 15 jours d'obtenir des follicules matures**, qui seront ponctionnés dans le but de récupérer des ovocytes matures<sup>(8)</sup>.

Le traitement de stimulation ovarienne consistera en des injections sous-cutanées quotidiennes de FSH qui seront après quelques jours, associées à un blocage de l'ovulation par administration sous cutanée d'antagonistes de la GnRH<sup>(8)</sup>.

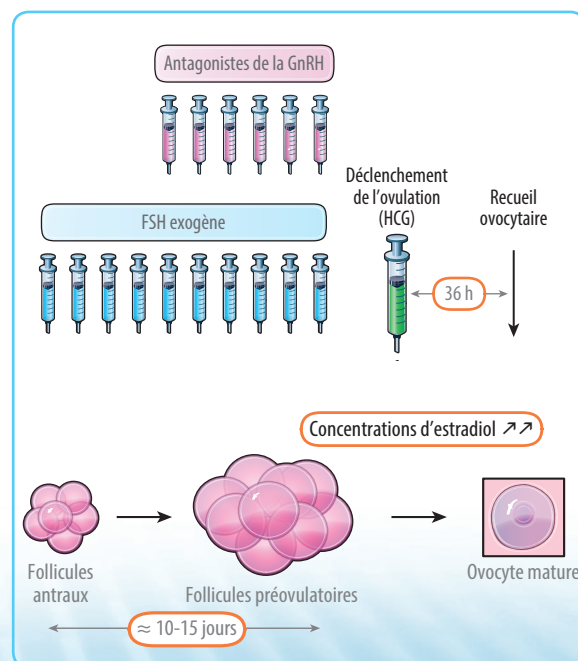


Figure 6 : protocole de stimulation ovarienne. Adapté de Kort et al.<sup>(8)</sup>

Le **recueil ovocytaire** se fera en 10 à 15 minutes, sous anesthésie locale ou générale, par ponction transvaginale écho-guidée des follicules matures. Les **ovules matures** ainsi récupérés seront directement **vitrifiés ou éventuellement fécondés** pour les patientes désireuses de congeler des embryons<sup>(8)</sup>.

La limite de cette stratégie peut, d'une part, tenir aux délais nécessaires à la stimulation, qui ne sont pas toujours compatibles avec l'initiation du traitement anticancéreux, et, d'autre part, être liée à certaines pathologies hormono-dépendantes (cancer du sein, cancer de l'endomètre, etc.), qui contre-indiquent le plus souvent une administration hormonale source d'hyperestradiolémie<sup>(14)</sup>.

## 2-Ponction d'ovocytes immatures suivie de maturation *in vitro* (MIV)<sup>(14,15)</sup>

Plus récemment, des protocoles de maturation ovocytaire *in vitro* sont apparus dans la stratégie de préservation de la fertilité féminine.

Ils permettent un **recueil d'ovocytes immatures** (photo 3), à partir des follicules antraux par ponction transvaginale écho-guidée sous anesthésie générale (20 minutes).

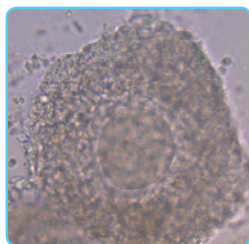


Photo 3 : cumulus MIV JO

© Pr Grynberg - Dr Sifer.

Les ovocytes immatures, dont la récupération reste relativement aléatoire, permettra après un processus de MIV d'obtenir pour 50 % des ovocytes recueillis, une maturation compatible avec une vitrification ou une cryopréservation après fécondation.

Cette technique, qui a permis la naissance de plus de 5000 enfants chez des femmes infertiles<sup>(16)</sup>, possède **l'intérêt de pouvoir être réalisée en urgence et sans administration hormonale**, ce qui peut être intéressant dans un nombre non négligeable de situations oncologiques par ailleurs.

Il convient de garder à l'esprit que le **potentiel à donner une grossesse, des ovules ou des embryons vitrifiés après MIV reste moindre** que celui attendu avec des ovocytes ou embryons issus de protocoles de stimulation ovarienne<sup>(15)</sup>.

## ■ Principe de la congélation ovocytaire/embryonnaire<sup>(4,17-23)</sup>

Le principe de la congélation, que ce soit pour l'ovocyte ou l'embryon, repose sur le passage de l'eau intra- et extracellulaire de l'état de phase liquide à l'état solide (ou vitreux) en utilisant des agents moléculaires dits cryoprotecteurs (CPs). Le rôle majeur de ces CPs sera de se substituer à l'eau intracellulaire (CPs pénétrants) en créant un gradient osmotique à l'aide d'un sucre non pénétrant (en général le sucrose)<sup>(17)</sup>.

**Il existe deux procédures de congélation : la congélation lente et la vitrification.** La différence principale réside en l'augmentation de la concentration en CPs lors de la **vitrification** qui permettra une **vitesse de descente en température ultra rapide**, évitant le réar-

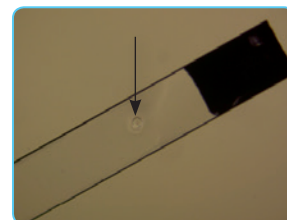


Photo 4 : ovocyte mature vitrifié en système ouvert (Cryotop)

© Pr Grynberg - Dr Sifer.

rangement moléculaire de l'eau à savoir la phase cristalline<sup>(17)</sup>. La cristallisation aléatoire de l'eau dans l'échantillon congelé est en effet principalement responsable du phénomène de lyse partielle ou totale de l'ovocyte ou embryon congelé<sup>(18-21)</sup>. Observée au décours de la décongélation, cette lyse définit les paramètres qualifiant l'efficacité biologique de la procédure, à savoir principalement le taux de survie intacte (TSI) (% d'ovocytes et/ou embryons ayant résisté totalement).

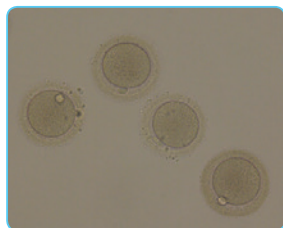
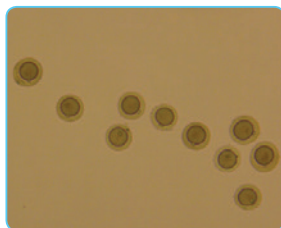
Aujourd'hui, **la vitrification a largement supplanté la congélation lente** et permettrait d'atteindre un TSI > 80 % concernant l'ovocyte (photo 4) et > 90 % pour l'embryon, à tous les stades de son développement<sup>(4,20,22)</sup>.

**Cette technique, autorisée en France par la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique**, a révolutionné l'Assistance Médicale à la Procréation et permet aujourd'hui d'envisager sereinement la préservation de la fertilité en cas de cancers ou autres pathologies la justifiant<sup>(23)</sup>.



## ■ Mise en fécondation des gamètes et culture embryonnaire<sup>(4,8,15,17-25)</sup>

L'**objectif principal** de la ponction ovarienne, qu'elle suive une stimulation hormonale ou une maturation *in vitro* (MIV), **est de recueillir le nombre adéquat d'ovocytes matures.**



© Pr Grynberg - Dr Sifer.

**Photos 5 :** ovocytes matures après ponction ovarienne

Si la femme n'est pas en couple au moment de la préservation de sa fertilité, seule la vitrification des ovocytes matures sera effectuée au laboratoire. Si cette femme est en couple, l'option de féconder tout ou partie de ses ovocytes matures avec le sperme de son conjoint lui est permise<sup>(8)</sup>.



© Pr Grynberg - Dr Sifer.

**Photo 6 :** ICSI

Afin d'éviter tout risque d'échec de fécondation, le processus d'insémination des ovocytes est généralement l'ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde), consistant à déposer à l'aide de micro pipettes appropriées un spermatozoïde vivant dans le cytoplasme de chaque ovocyte au stade métaphase 2 (photo 6)<sup>(24)</sup>.



© Pr Grynberg - Dr Sifer.

**Photo 7 :** ovocyte fécondé après ICSI

Le lendemain, le rapport du nombre d'ovocytes fécondés (zygotes ou 2PN) (photo 7) par le nombre d'ovocytes « injectés » déterminera le **taux de fécondation**. Ce taux de fécondation est en moyenne > 60 %<sup>(15)</sup>.



© Pr Grynberg - Dr Sifer.

**Photo 8 :** embryon "top qualité" à J3 du développement

Les zygotes pourront être ensuite cultivés dans des conditions strictement contrôlées au laboratoire jusqu'à différents stades dits "précoces" (photo 8) (Jours 2 et/ou 3 : embryon stade 4 et 8 cellules, respectivement),



© Pr Grynberg - Dr Sifer.

**Photo 9 :** blastocyste "top qualité" à J5 du développement

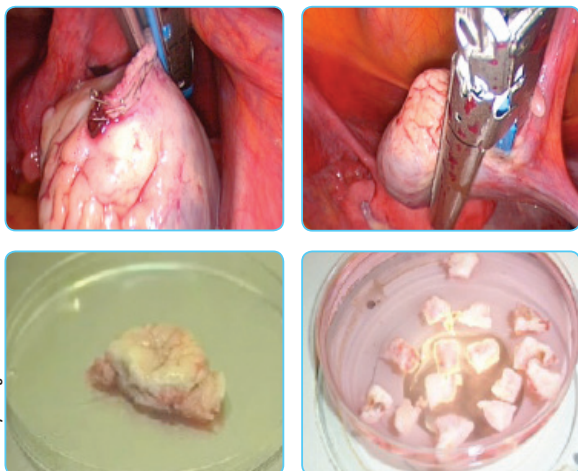
ou "tardifs" (photo 9) (Jours 5 et/ou 6 : embryon stade blastocyste).

La préservation de la fertilité sera assurée par la **vitrification des embryons** de bonne qualité obtenus<sup>(17-21)</sup>. Il est très important de rappeler aux couples pris en charge pour préservation de la fertilité la **réglementation en vigueur** concernant la filiation des gamètes ou embryons, afin qu'ils se déterminent en conscience sur les conséquences possibles de leur choix<sup>(25)</sup>.

Les ovocytes vitrifiés appartiennent à la femme qui pourra donc en disposer si besoin lorsqu'elle sera guérie de sa maladie. Les embryons, quant à eux, appartiennent au couple et non à la femme seule. Ainsi, leur utilisation future suppose obligatoirement que le couple soit encore constitué lors de leur éventuelle décongélation.

## ■ Cryopréservation de tissu ovarien <sup>(26)</sup>

Il s'agit d'une **technique expérimentale** qui consiste en un prélèvement chirurgical par coelioscopie sous anesthésie générale de tout ou partie d'un ovaire. Des petits fragments de corticale ovarienne, contenant des follicules primordiaux, seront découpés et congelés. Le but de cette congélation sera de permettre, en cas de perte de la fonction du tissu ovarien ayant subi le traitement gonadotoxique, de pouvoir transplanter par voie coelioscopique, les fragments ovariens décongelés <sup>(26)</sup>.



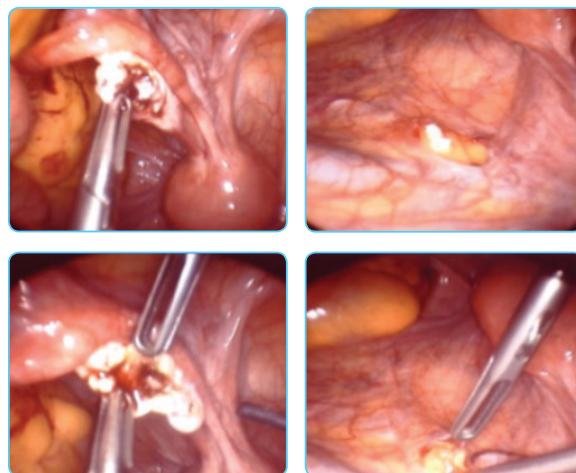
© Pr Grynberg - Dr Sifer.

**Photos 10 :** étapes de la cryopréservation de tissu ovarien

Cela peut permettre à la fois une récupération de la fonction ovarienne endocrine et exocrine, avec par conséquent possibilité de grossesse naturelle ou médicalement assistée.

Il y a actuellement **environ 60 naissances rapportées dans le monde, après greffe de tissu ovarien congelé** <sup>(27)</sup>.

Il existe un certain nombre de cas où l'utilisation du tissu ovarien cryopréservé reste problématique, notamment s'il existe un risque d'avoir congelé du tissu ovarien porteur de cellules tumorales, faisant prendre un risque de récurrence cancéreuse après transplantation des fragments. Ceci est particulièrement vrai dans les hémopathies de type leucémies ou lymphomes non-hodgkiniens mais peut également se voir dans un certain nombre d'autres situations.



© Pr Grynberg - Dr Sifer.

**Photos 11 :** greffe orthotopique de tissu ovarien

## ■ Utilisation future des ovocytes, des embryons ou du tissu ovarien congelés <sup>(28-31)</sup>

Les différentes techniques de préservation de la fertilité ne peuvent aujourd'hui, malheureusement pas, permettre d'**être considérées comme des garanties de grossesse**.

Elles permettent d'**augmenter les chances** de conception naturellement ou par des techniques de fécondation *in vitro* pour des femmes dont la fonction ovarienne a été altérée à l'issue des traitements anticancéreux.

Les excellents taux de survie embryonnaire décrits après vitrification, et ce à tous les stades du développement, permettent de garantir aux couples en ayant bénéficié que quasiment tous les embryons conservés seront utiles pour leur permettre d'envisager une grossesse, sans aucune perte de chance liée à la technique. Bien sûr, cette grossesse n'est pas garantie et dépendra non seulement de la qualité des embryons cryopréservés mais aussi de leur aptitude intrinsèque à s'implanter dans un utérus à réceptivité endométriale conservée malgré les traitements anticancéreux (ce qui peut constituer un élément limitant en cas de radiothérapie pelvienne).

Concernant l'ovocyte, les taux de survie, légèrement inférieurs à ceux des embryons, ont essentiellement été étudiés dans le modèle du don d'ovocyte.

Dans ce modèle, un ovocyte vitrifié ayant survécu au réchauffement est en tout point comparable à un ovocyte frais, quant à son potentiel à :

- être fécondé,
- se développer en embryon de bonne qualité jusqu'au stade blastocyste,
- s'implanter et donner une grossesse.

**Cependant, très peu de données sont publiées concernant l'utilisation d'ovocytes congelés après guérison de la pathologie cancéreuse<sup>(28,29)</sup>.**

Même s'il est probable que la survie des ovocytes vitrifiés issus de cycles de stimulation ovarienne effectués chez des patientes atteintes d'un cancer sera comparable à celle des ovocytes issus de femmes fertiles, ce point devra être confirmé par l'étude des résultats des cycles de décongélation dans cette population. **Ce point est tout particulièrement vrai concernant les ovocytes issus de MIV où aucune donnée n'est encore publiée à ce jour.**

La technique de référence de préservation de fragments ovariens au laboratoire est encore la congélation lente et tous les enfants nés après greffe l'ont été après utilisation de cette procédure. Cependant, des données récentes rapportent une meilleure survie des follicules primordiaux après recours à la vitrification lorsque comparée à la congélation lente<sup>(30,31)</sup>. Ainsi, la vitrification semble être, comme pour l'ovocyte ou l'embryon, promise à un essor considérable dans un futur proche dans l'indication de préservation de fragments ovariens.

En cas d'échec de ces techniques, les patientes pourront avoir recours au don d'ovocytes ou à l'adoption.

## ■ Alternatives à la fertilité

### ■ Don d'ovocytes<sup>(32)</sup>

Le don d'ovocytes consiste en une demande, notamment auprès des **CECOS** (Centre d'Etudes de Conservation des Œufs et du Sperme), d'obtention d'ovocytes d'une patiente ayant à l'heure actuelle déjà eu des enfants.

Ces ovocytes pourront être fécondés avec les spermatozoïdes du conjoint de la patiente ayant été guérie de cancer. Les embryons ainsi générés ne seront pas porteurs du potentiel génétique de la patiente et pourront être replacés au sein de son utérus. En l'absence d'atteinte utérine iatrogène, le don d'ovocytes offre à des patientes n'ayant pas pu avoir recours à la préservation de la fertilité, ou en l'absence de succès de ces techniques, la possibilité de pouvoir mener à bien une grossesse et d'accoucher.

L'absence du patrimoine génétique féminin de la patiente peut permettre d'éviter la transmission d'une pathologie cancéreuse héréditaire portée par l'ovocyte.

En France, la pénurie de donneuse d'ovocytes fait que les démarches sont le plus souvent longues (entre 1 et 3 ans) et se traduisent par l'absence d'éligibilité après 40 ans.

### ■ Adoption

Il conviendra de **prendre contact avec le conseil départemental** au sein duquel la patiente demeure afin que lui soient délivrées toutes les informations concernant les procédures d'adoption.

## Bibliographie

1. <http://www.legifrance.gouv.fr> - Rubrique Code de la Santé Publique, article L.2141-11 modifié par la Loi 2011-814 du 7 juillet 2011 - article 32.
2. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-cancer-2014-2019>, pages 70-71.
3. <http://www.afsos.org/>. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support : Référentiels Cancer et fertilité. AFSOS, version du 01/12/2011 modifiée le 07/2013.
4. Loren AW *et al.* Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal Of Clinical Oncology*, 2013;31(19):2500-2510.
5. Morgan S *et al.* How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Human Reproduction Update*, 2012;18(5):525-535.
6. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews*, 2009;30(5):465-493.
7. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Gynecologic Practice: Ovarian reserve testing. *Obstetrics & Gynecology*, 2015;125(1):268-273.
8. Kort JD *et al.* Fertility Issues in Cancer Survivorship. *CA Cancer J Clin*, 2014;64(2):119-134.
9. Donnez J *et al.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human Reproduction Update*, 2006;12(5):519-535.
10. ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet*, 2012;29:465-468.
11. Munoz E *et al.* Oocyte donation outcome after oncological treatment in cancer survivors. *Fertility and Sterility*, 2015;103(1): 205-213.
12. Signorello LB *et al.* Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010;376(9741):624-630.
13. Morice P *et al.* Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. *Fertility and Sterility*, 1998;70(5):956-960.
14. Grynberg M *et al.* In vitro maturation of oocytes: uncommon indications. *Fertility and Sterility*, 2013;99(5):1182-1188.
15. Greteau AS *et al.* In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertility and Sterility*, 2012;98(2):355-360.
16. Chian RC *et al.* In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertility and Sterility*, 2013;99(5):1173-1181.
17. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, 2011;96(2):277-285.
18. Cobo A *et al.* Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Human Reproduction*, 2010;25(9):2239-2246.
19. Cobo A *et al.* Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertility and Sterility*, 2012;98(5):1138-1146.
20. Levi Setti PE *et al.* Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. *Fertility and Sterility*, 2014;102(1):90-95.
21. Potdar N, Gelbaya T, Nardo G. Oocyte vitrification in the 21<sup>st</sup> century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 2014;29:159-176.
22. Rienzi L *et al.* Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Human Reproduction*, 2010;25(1):66-73.
23. <http://www.legifrance.gouv.fr/> Code de la Santé Publique, article L.2141-11 modifié par la Loi 2011-814 du 7 juillet 2011 - article 31.
24. <http://www.has-sante.fr/> Évaluation de la fécondation *in vitro* avec micromanipulation (Intracytoplasmic sperm injection [ICSI]). Décembre 2006.
25. La filiation dans les procréations assistée avec don de gamètes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2000 ; 29(3) :323.
26. <http://cecos.cluster005.ovh.net/cecos/preservation-fertilité-feminine>. Rubriques « Qu'est-ce que la cryoconservation ovarienne ? » et « Quelles sont les chances de grossesse après cryoconservation ovarienne ? ».
27. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(8):1167-70.
28. Garcia-Velasco JA *et al.* Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril* 2013;99:1994-9.
29. Martinez M *et al.* Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online* 2014;29:722-8.
30. Amorim CA *et al.* Vitrification and xenografting of human ovarian tissue. *Fertil Steril* 2012;98:1291-8.
31. Herraiz S *et al.* Improving ovarian tissue cryopreservation for oncologic patients: slow freezing versus vitrification, effect of different procedures and devices. *Fertil Steril* 2014;101:775-84.
32. <http://cecos.cluster005.ovh.net/content/le-don-dovocytes>.

## Glossaire

**2PN** : 2 Pro Nuclei

**AMH** : Hormone Anti-Müllerienne

**CECOS** : Centre d'Études de Conservation des Œufs et du Sperme

**CFA** : Compte Folliculaire Antral

**CPs** : Cryoprotecteurs

**FIV** : Fécondation *In Vitro*

**FSH** : Hormone Folliculo Stimulante

**GnRH** : Hormone de Libération des Gonadotrophines Hypophysaires

**GPA** : Gestation Pour Autrui

**ICSI** : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïdes

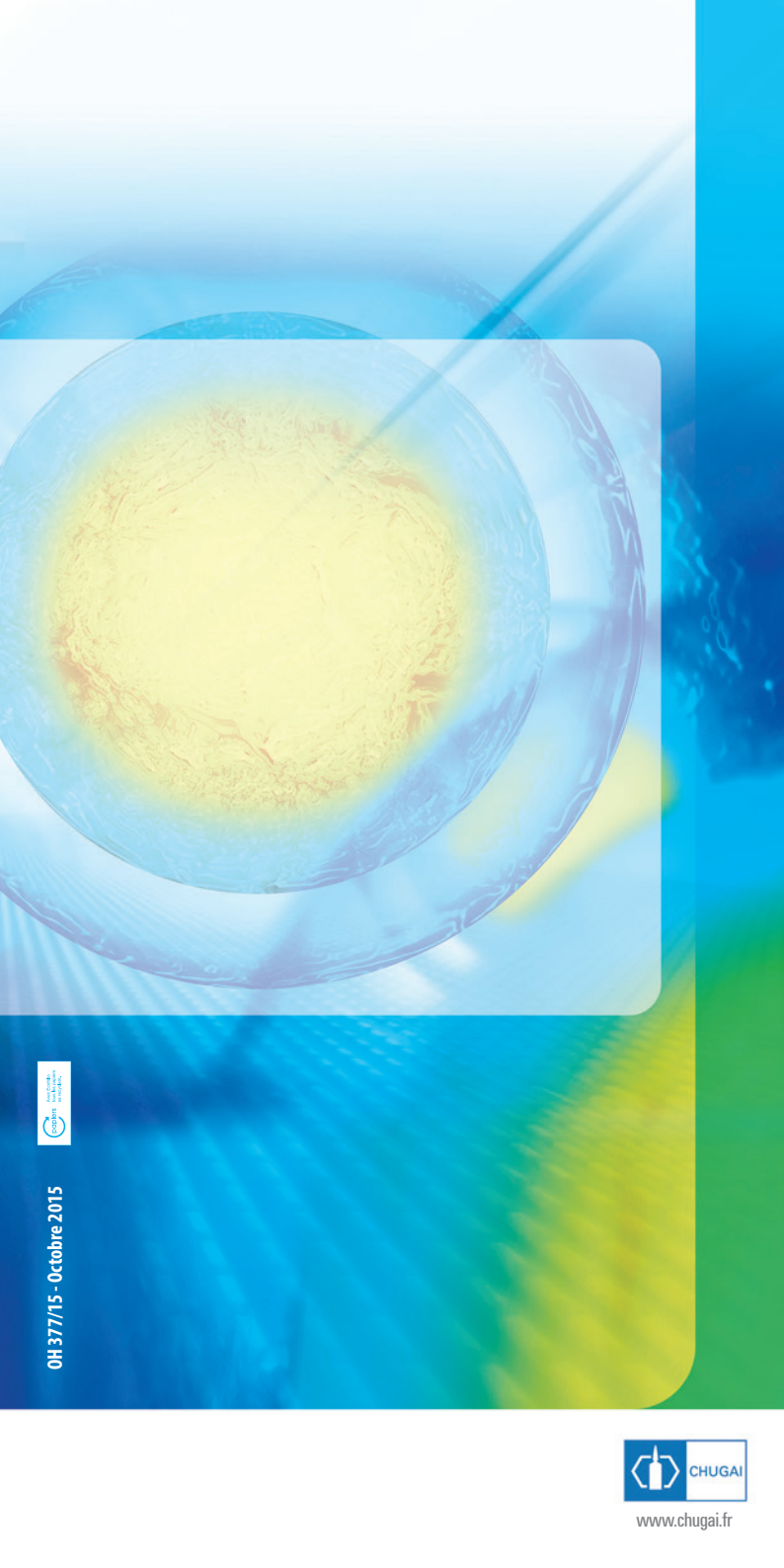
**ISFP** : International Society for Fertility Preservation

**LH** : Hormone Lutéinisante

**MIV** : Maturation *in Vitro*

**TSI** : Taux de Survie Intacte





OH 377/15 - Octobre 2015



[www.chugai.fr](http://www.chugai.fr)