



Comment préserver la fertilité des jeunes femmes traitées par chimiothérapie ?

Maxence DOREZ, CHU de Nice

Blandine COURBIERE

Centre d'Assistance Médicale à la Procréation
Hôpital de la Conception, Marseille

Jacqueline SAIAS-MAGNAN

CECOS Marseille

Préserver la fertilité avant la mise en route de la chimiothérapie

American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients

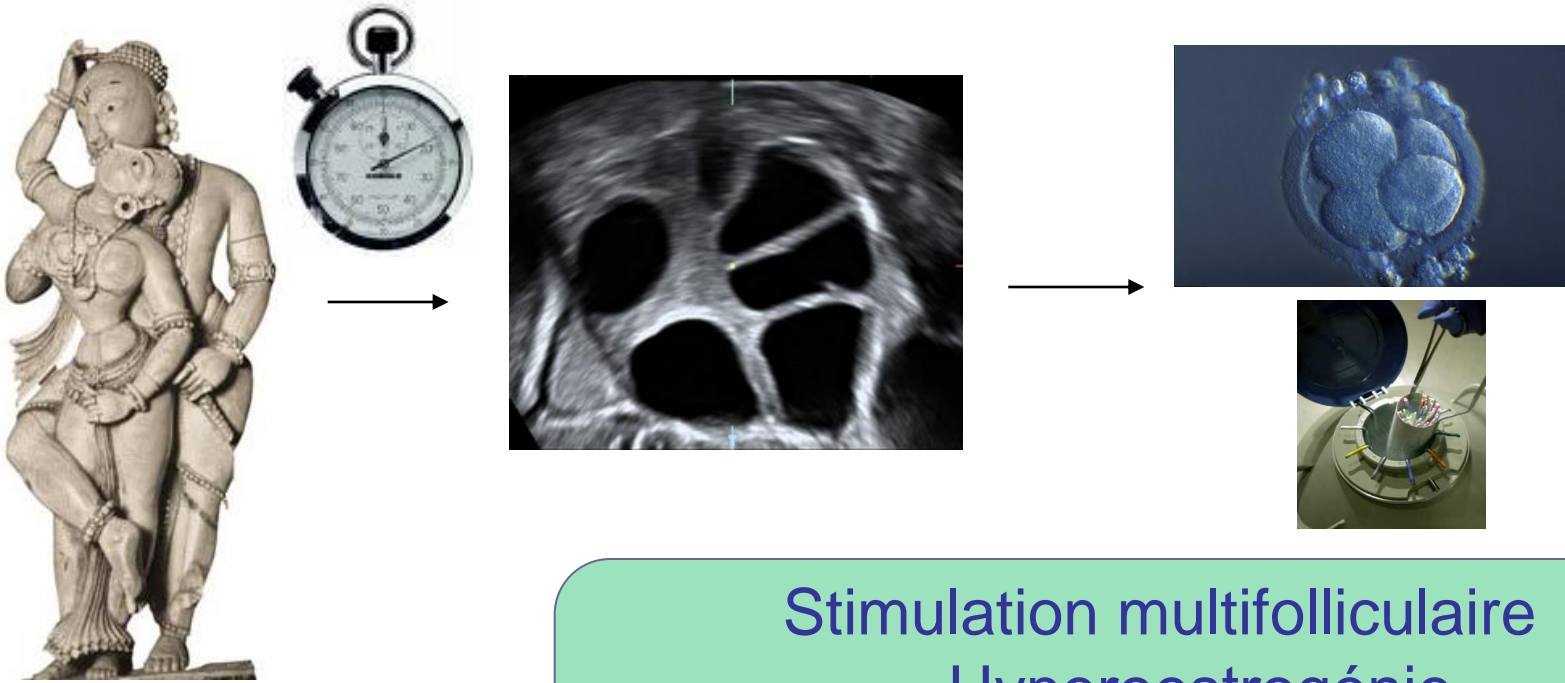
Stephanie J. Lee, Leslie R. Scherer, Anne H. Partridge, Danyelle Patricia, W. Marilee Wallace, Karen Hagerly, Lindsay N. Bark, Lawrence V. Brennan, and Kathleen Cibney

Lee et al., 2006

Intervention	Definition	Comment	Considerations*
Embryo cryopreservation (E)	Harvesting eggs, <i>in vitro</i> fertilization, and freezing of embryos for later implantation	The most established technique for fertility preservation in women	<ul style="list-style-type: none"> Requires 12-14 days of ovarian stimulation from the beginning of menstrual cycle Outpatient surgical procedure Requires partner or donor sperm Approximately \$5,000 per cycle, \$200 per year storage fees
Oocyte cryopreservation (O)	Harvesting and freezing of unfertilized eggs	Small case series and case reports, as of 2005, 120 deliveries reported, approximately 2% live births per thawed cycle (3-4 times lower than standard IVF)	<ul style="list-style-type: none"> Requires 12-14 days of ovarian stimulation from the beginning of menstrual cycle Outpatient surgical procedure Approximately \$6,000 per cycle, \$100 per storage fees Not available where risk of ovarian involvement is high Same-day outpatient surgical procedure Only possible with selected radiation fields and anatomy
Ovarian cryopreservation and transplantation (O)	Freezing of ovarian tissue and reimplantation after cancer treatment	Case reports, as of 2006, two live births reported	<ul style="list-style-type: none"> Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure
Gonads shielding during radiation therapy (G)	Use of shielding to reduce the dose of radiation delivered to the reproductive organs	Case series	<ul style="list-style-type: none"> Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure
Ovarian transposition (oophorectomy) (O)	Surgical repositioning of ovaries away from the radiation field	Large cohort studies and case series suggest approximately 50% chance of success due to altered ovarian blood flow and scattered radiation	<ul style="list-style-type: none"> Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure
Tachlectomy (T)	Surgical removal of the cancer while preserving the uterus	Large case series and case reports	<ul style="list-style-type: none"> Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure
Other conservative gynecologic surgery (O)	Mitigation of normal tissue reaction	Large case series and case reports	<ul style="list-style-type: none"> Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure
Ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs or antiandrogens (O)	Use of hormonal therapies to protect ovarian tissue during chemotherapy or radiation therapy	Small randomized studies and case series. Large randomized trials in progress	<ul style="list-style-type: none"> Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure Requires inpatient surgical procedure

RPC,
Préservation de la fertilité en cas de traitement stérilisant
Bringer-Deutsch et coll., 2010

FIV « en urgence » pour congélation d'embryons 30 – 40 % de chances de grossesse

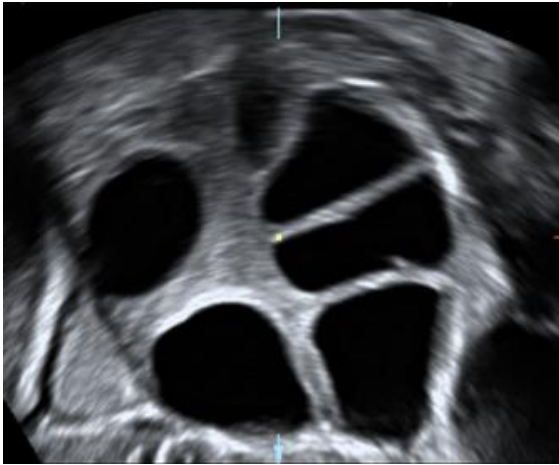


Stimulation multifolliculaire
→ Hyperoestrogénie
Classiquement contre-indiquée
dans les cancers hormonodépendants

Problèmes éthiques ...

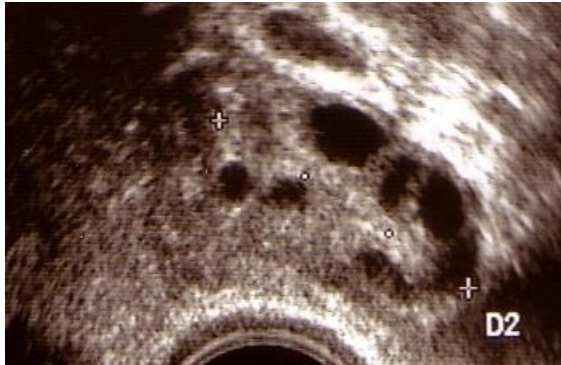


Cryoconservation des ovocytes matures



- > puberté
- « Temps » pour stimuler
- Hyperoestrogénie liée à la stimulation
- Vitriification non autorisée en France (AFFSAPS)

Ovocyte au stade de vésicule germinative → congélation → MIV



Congélation

Maturation *in Vitro* en
ovocytes en Métaphase II

FIV

1 naissance

Tucker et al., Fertil Steril 1998

Ovocytes en prophase I

Maturation *in Vitro* en
ovocytes en Métaphase II

Vitrification

FIV

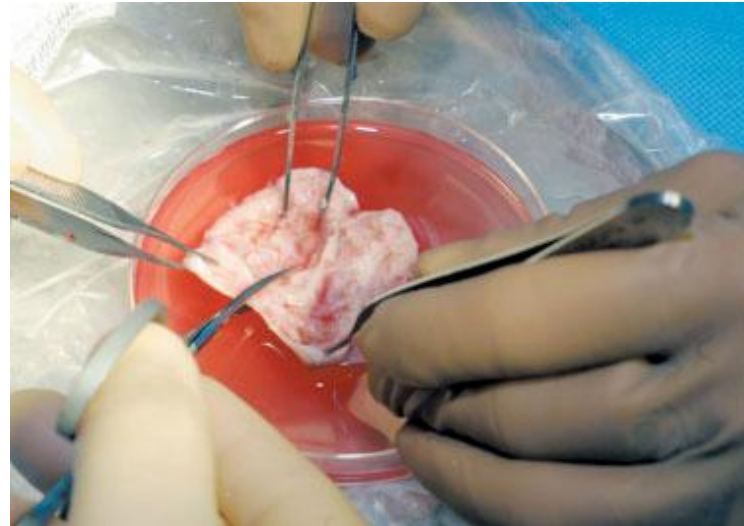
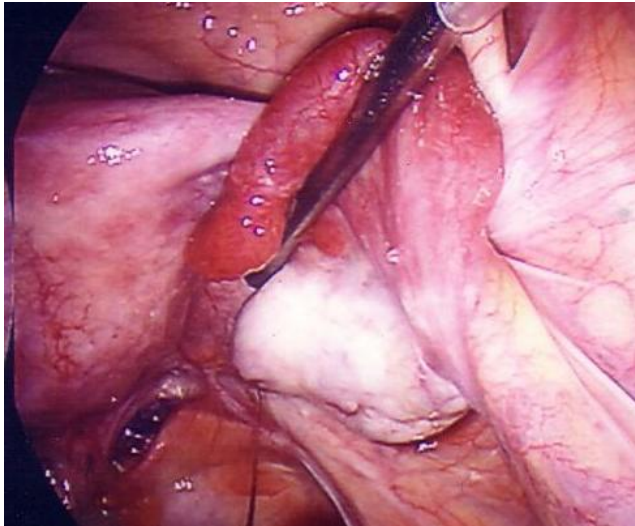
1 naissance

Chian et al., Fertil Steril 2009
Huang et al., Fertil Steril 2008

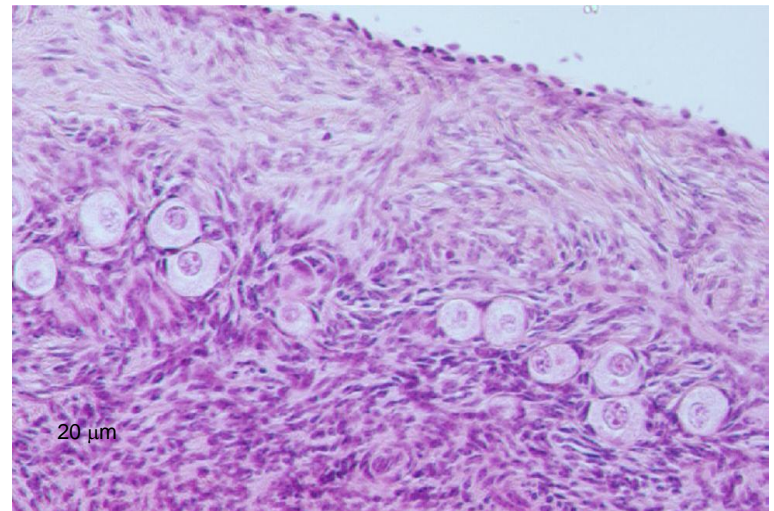
- **Patientes pré-pubères**
- **Femmes célibataires**
- **Couple sans projet parental**
- **Traitement anticancéreux urgent**
- **Cancer hormonodépendant**

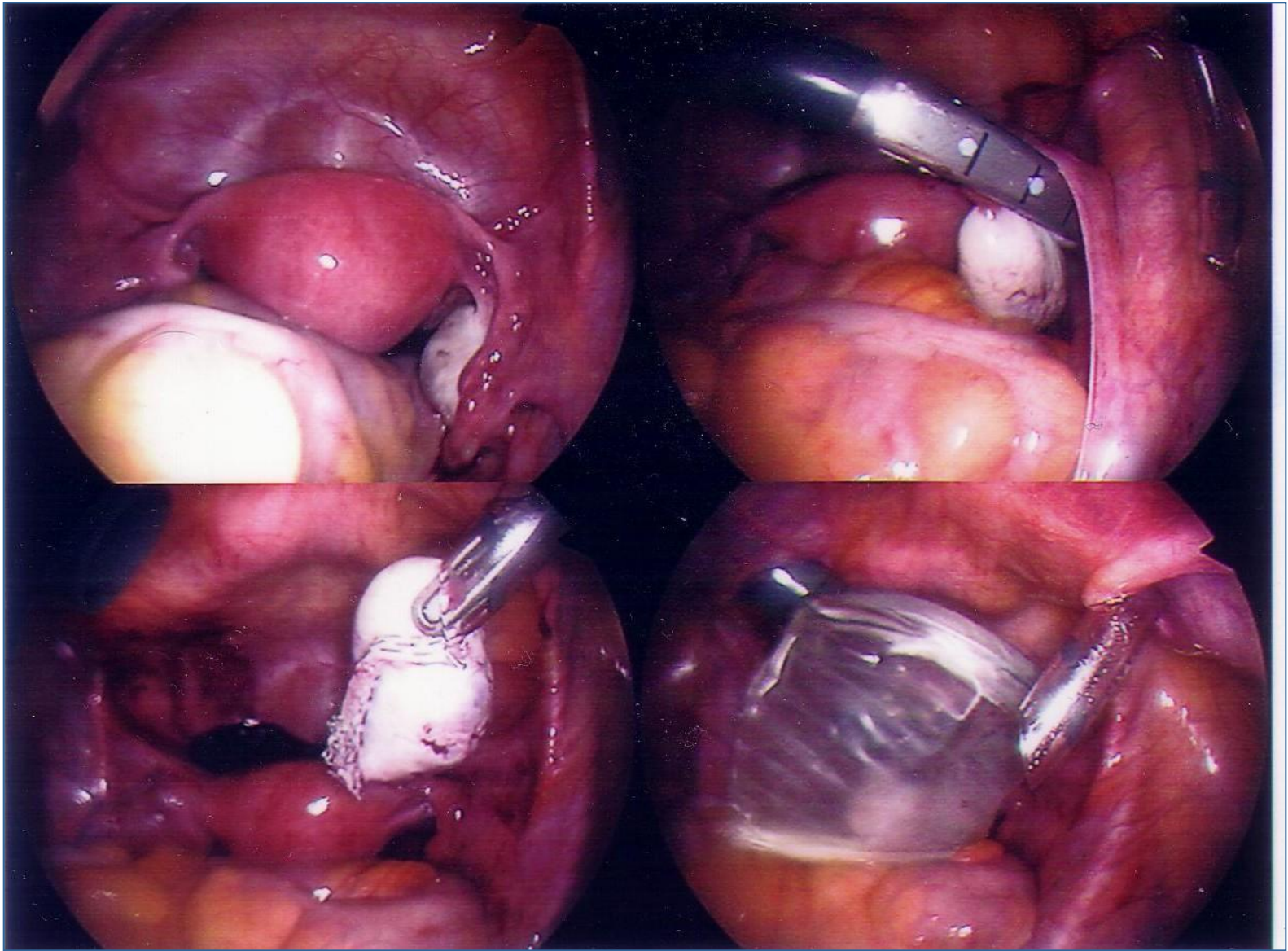
Cryoconservation du cortex ovarien

→ Autoconservation de follicules de réserve

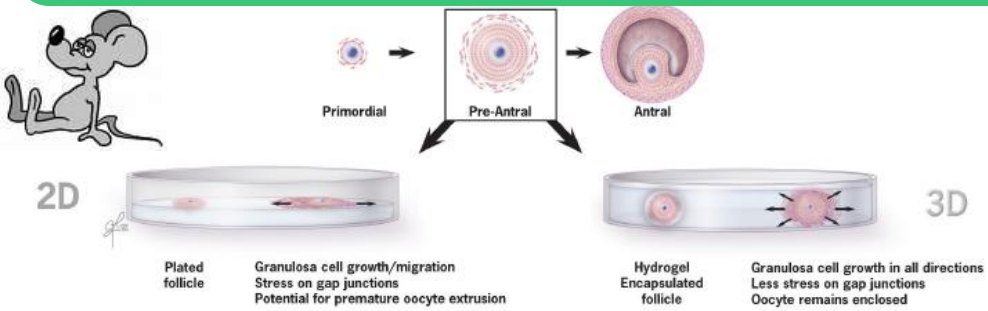


A tout âge
Intervention simple (coelioscopie)
Nombreux follicules primordiaux
+/- MIV + vitrification
après ponction follicules antraux
Zhou et al., 2008
+/- FIV
Huober-Zeeb et al., 2011

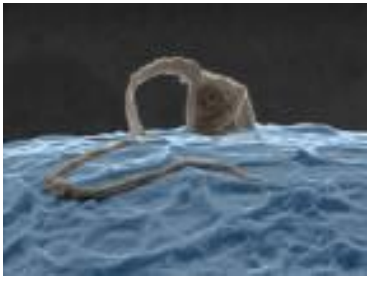
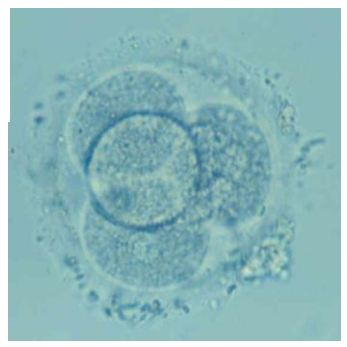
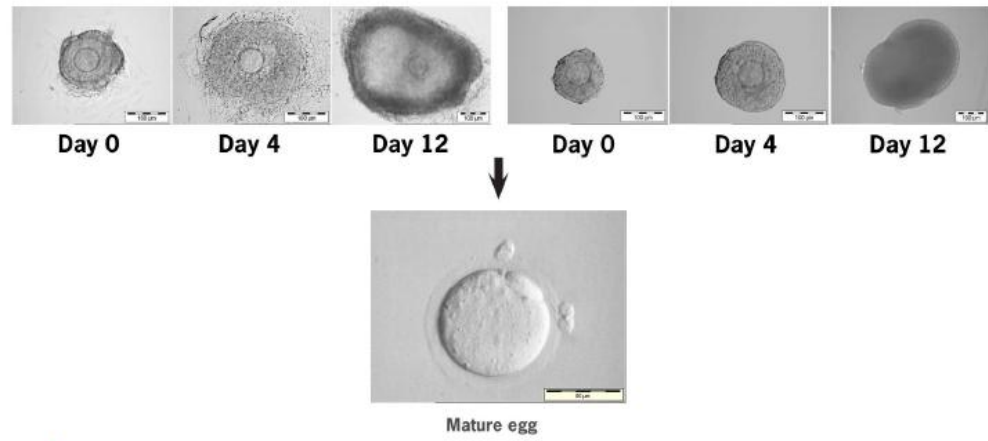




En vue de quelle Assistance Médicale à la Procréation ?



Folliculogenèse
in vitro



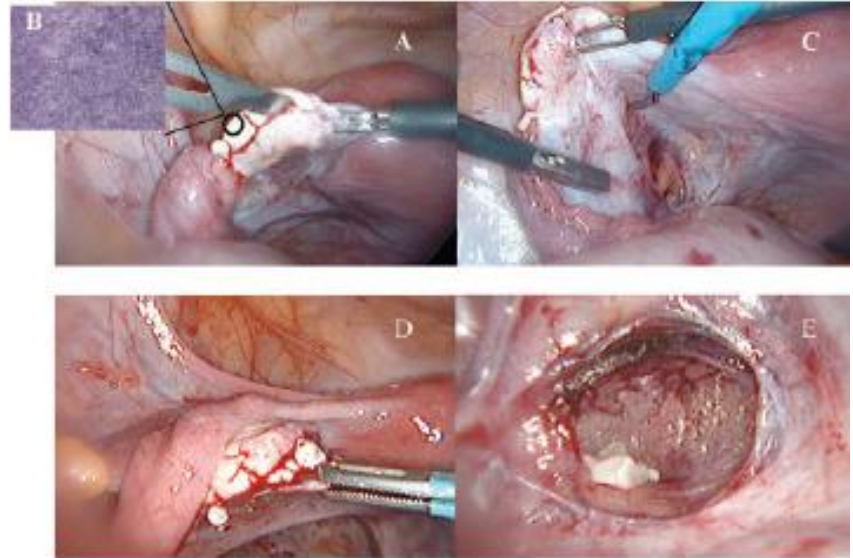
Eppig JJ & O'Brien, Biol Reprod 1996.
O'Brien et al., Biol Reprod 2003
Desai et al., 2010.

En vue de quelle Assistance Médicale à la Procréation ?

Greffe ovarienne



Grossesse spontanée /
FIV



Demeestere et al., Hum Reprod 2006

Grâce à une greffe d'ovaires, Tamara est née

La naissance de Tamara, en automne dernier, est une première mondiale. Sa mère, Ouarda Tourirat, une Belge de 32 ans, s'est trouvée ménopausée à la suite d'une leucémie. Heureusement, ses ovaires avaient été congelés avant le début de son traitement. Greffés six ans plus tard, ils ont repris leur cycle. Et une grossesse a commencé. Récit d'une aventure humaine inédite.

Tamara a 5 mois. Elle est le bébé inespéré de Ouarda et Malik Tourirat. Sa naissance couronne dix années de recherches menées par toute l'équipe du Pr Jacques Donnez au sein des cliniques universitaires Saint-Luc, à Bruxelles. Tout remonte à l'année 1997. Alors enceinte de huit semaines, Ouarda apprend qu'elle est atteinte de la maladie de Hodgkin au stade IV (un cancer des ganglions lymphatiques). « Une sorte de leucémie aiguë, se souvient-elle. On m'a quasiment dit que j'étais condamnée. »

Des morceaux d'ovaire cryopréservés

D'emblée, il lui faut avorter : les traitements (chimiothérapie et radiothérapie) ne lui permettront pas de mener sa grossesse à terme. A ce moment-là, son entourage et son gynécologue lui conseillent de se faire hospitaliser à Bruxelles. Direction les cliniques universitaires Saint-Luc. Ouarda y est d'abord suivie par le Dr Michaux, une hématalogue. Une rencontre cruciale, car cette dernière l'envoie aussitôt au service de gynécologie, dirigé par un pont de l'assistance médicale à la procréation (AMP), le Pr Donnez. « On m'a dit que je risquais une ménopause précoce, et on m'a conseillé de mettre de côté un peu de tissu ovarien, en le cryopréservant. Je n'avais rien à perdre », raconte Ouarda. A 25 ans, elle est l'une des premières à tester cette voie de recherche

qui n'a fait ses preuves que sur certains animaux. Une incision à l'abdomen – une "laparotomie" – et on lui ôte cinq petits morceaux de l'ovaire gauche. Le prélèvement est ensuite plongé dans de l'azote liquide à -196 °C : si tout se passe bien, les tissus décongelés auront conservé en grande partie leur capacité à ovuler.

Pour recueillir ces précieuses cellules, l'équipe de recherche a obtenu, en 1995, l'approbation du comité d'éthique de l'Université catholique de Louvain. Mais attention, les femmes doivent remplir certains critères pour pouvoir en bénéficier : la cryopréservation n'est envisageable que dans un cadre thérapeutique (leucémies, sarcomes et autres affections cancéreuses). Elle représente alors une véritable alternative à la congélation d'ovocytes et à la maturation in vitro des "follicules primordiaux" qui les renferment. Car non seulement ces techniques ne sont pas au point, mais de plus, à la veille d'une chimiothérapie, il est absolument impensable de se lancer dans une longue FIV (fécondation in vitro).

Bien loin de ces voies explorées par les chercheurs, Ouarda Tourirat lutte avant tout contre son cancer et n'imagine pas une stérilité précoce. « Pour moi, c'était du baratin médical un peu technique... On m'avait fait des prélèvements sur un ovaire, il m'en restait un. J'ai connu des femmes qui ont été enceintes dans ces conditions. » Ouarda entame alors une lourde chimiothérapie qui durera six mois, à raison de deux séances par mois.

d'ovaires,



Le tissu ovarien congelé de Ouarda a été greffé sous celioscopie (chirurgie fermée) près de son ovaire droit atrophié. En bas : Malik et Ouarda tiennent fièrement dans leurs bras la petite Tamara.



C.A.T en cas de traitement gonadotoxique

- **Consultation spécialisée multidisciplinaire d'oncofertilité** (gynécologue, biologiste +/- psychologue) **concertée avec les oncologues +++**
- **Estimer le risque d'IOP** : âge, dose totale prévue, bilan hormonal et échographique pré-thérapeutique
- **Information +++ obligation médico-légale**
- +/- **Technique de préservation de la fertilité adaptée à chaque patiente**
- **Pas de consensus dans certaines indications (sein, TBL, HTT)**