

Préservation de la fertilité

Bernard Hédon

Equipe de Médecine de la Reproduction
Département de Gynécologie-Obstétrique
Faculté de Médecine et CHU Montpellier
Université de Montpellier Sud de France
bernard.hedon@gmail.com

Préservation de la fertilité

- Situations cliniques
- Techniques de préservation de la fertilité
- Mise en oeuvre

Préservation de la fertilité

- **Situations cliniques**
- Techniques de préservation de la fertilité
- Mise en oeuvre

Situations cliniques

- **Cancer et traitement du cancer : chimiothérapie, radiothérapie**
- **Tumeurs et pathologies des organes de la reproduction**
- **Maladies auto-immunes**
- **Causes génétiques**

Chez la femme

Effets de la chimiothérapie

- Pas d'effet délétère connu sur l'utérus
- Apoptose des ovocytes
- Altération fonction ovarienne variable selon:
 - Age patiente
 - Schéma thérapeutique
 - Doses administrées
 - Durée traitement
 - Tolérance individuelle

Chez la femme

Effets de la chimiothérapie

- Risque augmenté de développer une Insuffisance Ovarienne Précoce (IOP) chez les femmes plus âgées (stock folliculaire moins important à l'initiation du traitement) (*Maltaris 2007*)
- Alkylants :
 - Sont parmi les plus gonadotoxiques
 - Destruction des follicules primordiaux
- Association busulfan + cyclophosphamide : 100% IOP (*Meirow ,HR update, 2001*)

Agents cytotoxiques classés selon leur degré de gonadotoxicité chez la femme

Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
Cyclophosphamide	Adriamycine	Methotrexate
Busulfan	Cisplatine	Bleomycine
Melphalan	Carboplatine	5-Fluorouracile
Chlorambucine		Actinomycine
Dacarbazine		Vincristine
Procarbazine		
Ifosfamide		
Thiotepa		

Chez la femme

Effets de la radiothérapie sur l'ovaire

- **Dysfonction gonadique:**
 - Atrophie folliculaire
 - Sclérose des artères ovariennes
- **L'altération de la fonction ovarienne dépend de 3 facteurs :**
 - Dose reçue par les ovaires (dose totale délivrée et champ d'irradiation)
 - Age de la patiente au moment de l'irradiation
 - Combinaison avec chimiothérapie

Chez la femme

Effet de la radiothérapie sur l'utérus

- **Diminution perfusion utérine : atrophie endométriale et myométriale**
- **Implantation embryonnaire diminuée (observée en AMP et don d'ovocytes)**
- **Complications obstétricales augmentées (Avo spont, RCIU, accouchement prématuré, petit poids de naissance)**

Chez l'homme

- Diminution de la qualité sperme après chimio ou radiothérapie (Trottmann, 2007)
- Atteinte préférentielle des cellules germinales plutôt que des cellules endocrines (les cellules de Leydig sont plus résistantes en raison d'un index mitotique plus faible)

Chez l'homme

- **Le cancer lui même est responsable de la diminution de la qualité du sperme**

Mécanismes supposés:

- augmentation du catabolisme de base,
 - malnutrition,
 - sécrétion anormale des hormones du stress...
-
- **L'atteinte de la qualité du sperme varie selon le type de cancer et est plus importante en cas de cancer testiculaire +++**

Chez l'homme

Effet de la radiothérapie

- Effet de la radiothérapie sur la spermatogénèse est observé à partir d'une dose de 0,1 Gray
- Avec une dose de 4 Gray, il faut 5 ans pour récupérer une spermatogénèse
- > 6 Gray: azoospermie irréversible

Préservation de la fertilité

- Situations cliniques
- **Techniques de préservation de la fertilité**
- Mise en oeuvre

Transposition ovarienne (ovarioopexie)

- ✓ technique chirurgicale visant à déplacer les ovaires à distance de la zone d'irradiation
- ✓ Intérêt si femme < 40 ans
- ✓ taux de préservation ovarienne variable selon les études (16 à 90%)
- ✓ Indications les plus fréquentes:
 - ✓ maladie Hodgkin,
 - ✓ cancer du col de l'utérus,
 - ✓ sarcomes pelviens

Mise au repos des ovaires

blocage par analogues GnRH ou contraception orale

Objectif : protéger les follicules (note : seuls les follicules hormono-sensibles aux gonadotrophines peuvent éventuellement être protégés, mais pas d'effet protecteur sur le pool de follicules primordiaux n'évitant pas la survenue d'une IOP)

- ✓ efficacité actuellement non prouvée
- ✓ études multicentriques, randomisées, prospectives en cours

Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis

Mohamed A. Bedaiwy, M.D., Ph.D.,^{a,b} Ahmed M. Abou-Setta, M.D., Ph.D.,^c Nina Desai, Ph.D., H.C.L.D.,^d William Hurd, M.D.,^a David Starks, M.D.,^a Sherif A. El-Nashar, M.B.B.Ch., M.S.,^b Hesham G. Al-Inany, M.D., Ph.D.,^c and Tommaso Falcone, M.D.^d

Conclusion(s): Evidence from RCTs suggests a potential benefit of GnRH cotreatment with chemotherapy in premenopausal women, with higher rates of spontaneous resumption of menses and ovulation but not improvement in pregnancy rates. Data relating to study quality and possible bias for the majority of the outcomes in this review were not available, denoting possible selective reporting of trial data. (Fertil Steril® 2011;95:906–14. ©2011 by American Society for Reproductive Medicine.)

FIV d'urgence avec congélation embryonnaire



Avantages:

- Technique maîtrisée
- efficacité prouvée : **12.2%** accouchements/ TEC (ABM 2010)
- Possibilité dans n'importe quel centres d'AMP

Inconvénients et limites:

- femme pubère, en couple
- existence projet parental
- stimulation ovarienne (exposition à des taux supra physiologiques d'estrogènes)
- délai avant prise en charge oncologique (2 à 5 semaines)

Préservation de la fertilité chez la femme

Congélation d'ovocytes matures

Avantages:

- Banque de gamètes

Inconvénients et limites:

- femme pubère
- stimulation ovarienne
- délai avant prise en charge oncologique

La vitrification a révolutionné la technique de conservation ovocytaire

Préservation de la fertilité chez la femme

Congélation d'ovocytes matures

▪ Congélation lente :

- création de micro-cristaux pouvant léser la membrane de l'ovocyte
- endommage les microtubules du fuseau mitotique : responsable d'aneuploidie
- mauvais résultats (faible taux de grossesse)

▪ Vitrification:

- Cryopréservation sans formation de cristaux de glace
- Expose à de courtes durée les ovocytes (ou embryons) à de fortes doses de cryoprotecteurs et les refroidit ultra-rapidement pour éviter la lyse cellulaire

≈ 900 enfants dans le monde

Cryopréservation de tissu ovarien

Applications:

- Greffe orthotopique
- Greffe hétérotopique (paroi abd ou avant bras)
- Folliculogénèse in vitro (expérimental- résultats chez la souris) difficulté maturation follicules primaires

- ✓ **Son application reste au stade de la recherche**
- ✓ **≈ 15 naissances dans le monde dont 2 en France (après greffe orthotopique)**

Cryopréservation de tissu ovarien

Avantages:

- femme pré-pubère
- aucune stimulation ovarienne
- pas de partenaire
- rapidité de prise en charge

Inconvénients et limites:

- Prélèvement chirurgical (ovariectomie totale ou partielle)
- risque potentiel de ré-introduction de cellules malignes dans l'organisme
- Peu de résultats en terme de grossesse

Indications discutées

- Cancers pelviens gynécologiques stade précoce, cancer sein
- Irradiation corporelle totale
- Alkylants au long court
- Hémopathies malignes
- Ovariectomie uni ou bilatérale (T bénignes de l'ovaire/endométriase sévère)
- Maladies auto-immunes nécessitant chimiothérapie

Maturation in vitro des ovocytes immatures

Avantages:

- Alternative envisagée pour femmes sans partenaire ou si contre-indication à la stimulation ovarienne

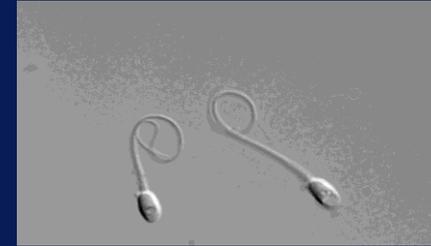
Inconvénients:

- Difficulté congélation ovocytes immatures isolés ++
- Faibles taux de grossesse

➤ Alternative non envisageable en routine

Préservation de la fertilité chez l'homme

Autoconservation de sperme



- ✓ Technique validée, recommandée à tous les hommes en âge de procréer avant tout traitement potentiellement stérilisant (NP1)
- ✓ Technique facile, peu coûteuse, efficace et sans danger

Cryopréservation de tissu testiculaire

Réimplantation secondaire des cellules (spermatogonies) en intra-testiculaire pour récupération de la spermatogénèse

- ✓ alternative envisageable pour préserver fertilité homme pré-pubère
- ✓ Cryopréservation de tissu testiculaire : reste au stade de la recherche
- ✓ efficacité prouvée seulement chez la souris (*Frederick, 2004*)
- ✓ Risque majeur: ré-intraduction de cellules malignes (technique d'isolement et purification à l'étude)

Préservation de la fertilité

- Situations cliniques
- Techniques de préservation de la fertilité
- **Mise en oeuvre**

Dès le début d'une prise en charge oncologique chez une femme en âge de procréer

Adresser la patiente à un centre référent
Prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire
(oncologue, onco-pédiatre, chirurgien, médecin et biologiste d'AMP, psychologue)

Informar la patiente des possibilités de préservation de la fertilité avant tout traitement potentiellement stérilisant

Identifier le risque gonadotoxique du traitement proposé
Informar patiente/partenaire/ parents

Evaluation des différentes possibilités de préservation de la fertilité **AU CAS par CAS** en fonction:
de l'âge, du type de cancer et de son stade,
du traitement anticancéreux utilisé, du temps disponible avant le début du traitement,
de l'existence d'un partenaire ou non

Stratégies de préservation de la fertilité féminine avant traitement potentiellement stérilisant

Femme pubère

Possibilité de report de la chimiothérapie et stimulation ovarienne non contre-indiquée

Impossibilité du report de la chimiothérapie et/ou stimulation ovarienne contre-indiquée

Stimulation ovarienne
Recueil ovocytes matures

Recueil ovocytes immatures et MIV (expérimental)

Femme pré-pubère

En couple, projet parental

Célibataire

Cryopréservation de tissu ovarien

Congélation embryonnaire

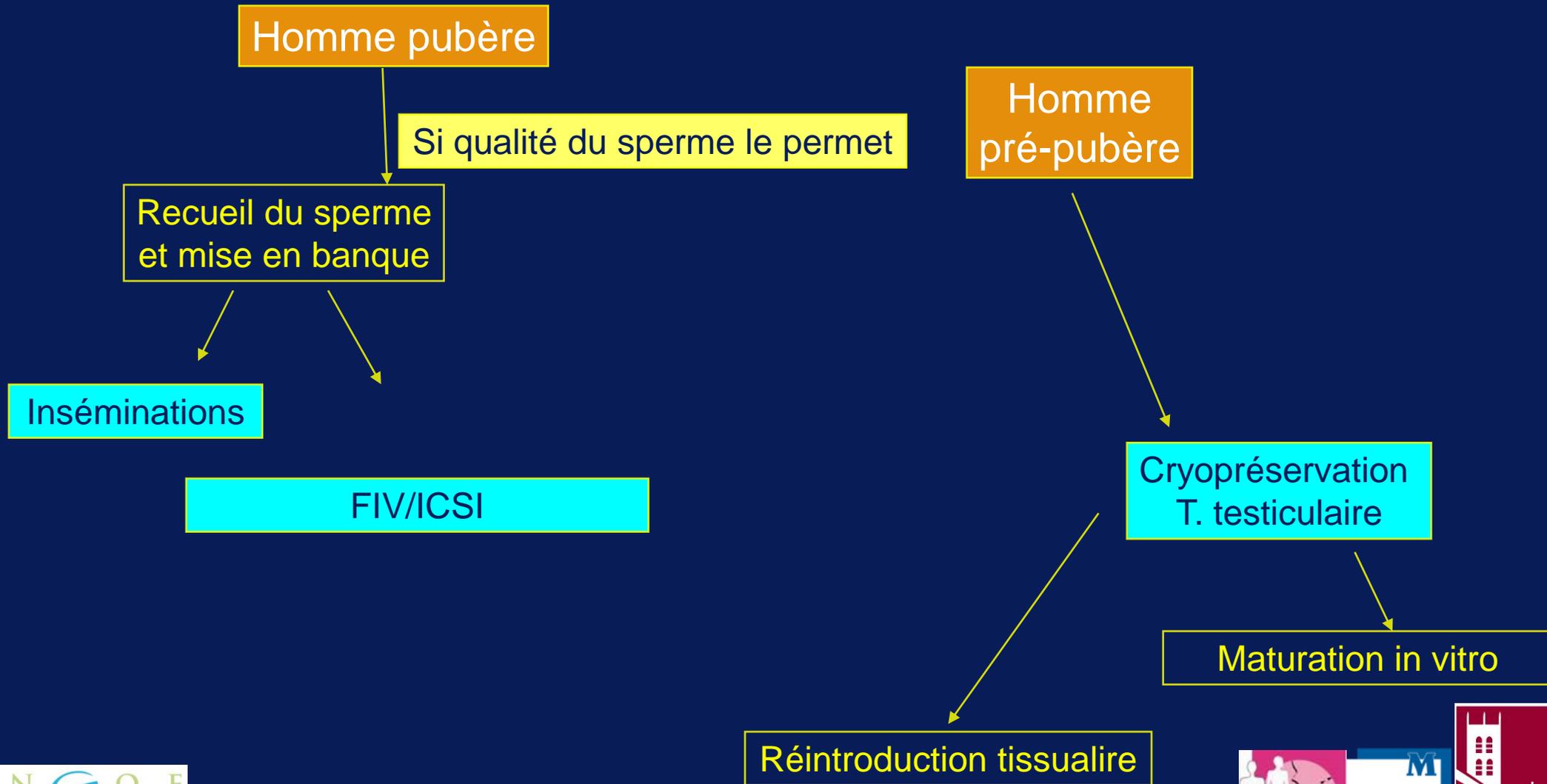
Congélation d'ovocytes matures

Greffe ortho ou hétérotopique

Folliculogénèse in vitro (expérimental)



Stratégies de préservation de la fertilité masculine avant traitement potentiellement stérilisant



En résumé

■ Pour le couple:

- Congélation embryonnaire- FIV
d'urgence
technique validée (NP1)

■ Pour l'homme:

- Autoconservation de
sperme

Technique validée (NP1)
Recommandée à tous les
hommes en âge de procréer
(même les adolescents)
avant tout traitement
stérilisant (grade A)

■ Pour la femme:

- Vitrification ovocytaire
Technique validée
- Cryopréservation de tissu ovarien
Technique validée mais modalités
d'utilisation reste au stade de la
recherche

Recos CNGOF (2010)

- Malgré l'absence d'étude de cohorte suffisamment nombreuse et à long terme, les patient(e)s atteint(e)s de cancer doivent être **informé(e)s** des possibilités pour préserver leur fertilité et la reproduction avant tout traitement potentiellement stérilisant (AP).
- La **prise en charge est spécialisée et multidisciplinaire** (oncologue, onco-pédiatre, chirurgien, médecin et spécialiste d'AMP, psychologue).
- Il est recommandé d'adresser chaque patient(e) à un **centre référent** qui évaluera au mieux les différentes possibilités de préservation de la fertilité masculine et féminine. (AP).

Plan cancer (2014)

- **systematiser l'information des patients concernés**
- **développer de nouvelles recommandations professionnelles**
- **assurer un égal accès des patients sur le territoire aux plate -formes clinicobiologiques de préservation de la fertilité**